

BA

PUBLICATION NUMBER : 2004002367  
PUBLICATION DATE : 08-01-04

BEST AVAILABLE COPY

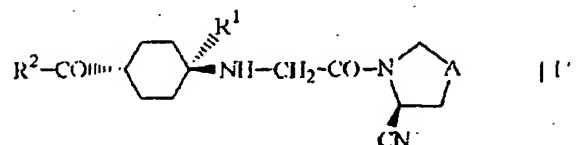
APPLICATION DATE : 04-04-03  
APPLICATION NUMBER : 2003101361

APPLICANT : TANABE SEIYAKU CO LTD;

INVENTOR : ARAKAWA KENJI;

INT.CL. : A61K 31/40 A61K 31/4025 A61K 31/4035 A61K 31/404 A61K 31/41 A61K 31/423 A61K 31/426 A61K 31/427 A61K 31/428 A61K 31/433

TITLE : PHARMACEUTICAL COMPOSITION



ABSTRACT : PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a pharmaceutical composition comprising, as an effective ingredient, a novel aliphatic, nitrogen-containing, five-membered cyclic compound having an excellent DPPIV inhibiting action.

SOLUTION: The pharmaceutical composition comprises, as an effective ingredient, an aliphatic, nitrogen-containing, five-membered cyclic compound represented by general formula [I'] (wherein A is -CH<sub>2</sub>- or -S-; R<sup>1</sup> is a hydrogen atom, a lower alkyl group, a hydroxy lower alkyl group or a lower alkoxy lower alkyl group; X is -N(R<sup>3</sup>)-, -O- or -CO-; R<sup>3</sup> is a hydrogen atom or a lower alkyl group; and R<sup>2</sup> is (1) an optionally substituted cyclic group or (2) an optionally substituted amino group); or a pharmacologically acceptable salt thereof.

COPYRIGHT: (C)2004,JPO

## Bibliographic Fields

## Document Identity

(19) 【発行国】

日本国特許庁(JP)

(12) 【公報種別】

公開特許公報

(11) 【公開番号】

特開 2004-002367(P2004-002367A)

(43) 【公開日】

2004-01-08

(19) [Publication Office]

Japan Patent Office (JP)

(12) [Kind of Document]

Japan Unexamined Patent Publication

(11) [Publication Number of Unexamined Application]

Japan Unexamined Patent Publication 2004-002367  
(P2004-002367A)

(43) [Publication Date of Unexamined Application]

2004-01-08

## Public Availability

(43) 【公開日】

2004-01-08

(43) [Publication Date of Unexamined Application]

2004-01-08

## Technical

(54) 【発明の名称】

医薬組成物

(51) 【国際特許分類第 7 版】

A61K31/40

A61K31/4025

A61K31/4035

A61K31/404

A61K31/41

A61K31/423

A61K31/426

A61K31/427

A61K31/428

A61K31/433

A61K31/4365

A61K31/437

A61K31/4439

(54) [Title of Invention]

PHARMACEUTICAL COMPOSITION

(51) [International Patent Classification, 7th Edition]

A61K31 /40

A61K31 /4025

A61K31 /4035

A61K31 /404

A61K31 /41

A61K31 /423

A61K31 /426

A61K31 /427

A61K31 /428

A61K31 /433

A61K31 /4365

A61K31 /437

A61K31 /4439

A61K31/454	A61K31 /454
A61K31/4725	A61K31 /4725
A61K31/496	A61K31 /496
A61K31/497	A61K31 /497
A61K31/498	A61K31 /498
A61K31/501	A61K31 /501
A61K31/506	A61K31 /506
A61K31/519	A61K31 /519
A61K31/5377	A61K31 /5377
A61K31/541	A61K31 /541
A61K31/55	A61K31 /55
A61P3/10	A61P3/10
A61P43/00	A61P43/00
C07D207/16	C07D207/16
C07D277/06	C07D277/06
C07D277/20	C07D277/20
C07D277/42	C07D277/42
C07D401/12	C07D401/12
C07D403/12	C07D403/12
C07D405/12	C07D405/12
C07D405/14	C07D405/14
C07D409/12	C07D409/12
C07D409/14	C07D409/14
C07D413/12	C07D413/12
C07D417/12	C07D417/12
C07D417/14	C07D417/14
C07D471/04	C07D471/04
C07D491/048	C07D491/048
C07D495/04	C07D495/04
【 F I 】	[FI]

A61K31/40	A61K31 /40
A61K31/4025	A61K31 /4025
A61K31/4035	A61K31 /4035
A61K31/404	A61K31 /404
A61K31/41	A61K31 /41
A61K31/423	A61K31 /423
A61K31/426	A61K31 /426
A61K31/427	A61K31 /427
A61K31/428	A61K31 /428
A61K31/433	A61K31 /433
A61K31/4365	A61K31 /4365
A61K31/437	A61K31 /437
A61K31/4439	A61K31 /4439
A61K31/454	A61K31 /454
A61K31/4725	A61K31 /4725
A61K31/496	A61K31 /496
A61K31/497	A61K31 /497
A61K31/498	A61K31 /498
A61K31/501	A61K31 /501
A61K31/506	A61K31 /506
A61K31/519	A61K31 /519
A61K31/5377	A61K31 /5377
A61K31/541	A61K31 /541
A61K31/55	A61K31 /55
A61P3/10	A61P3/10
A61P43/00 111	A61P43/00 111
C07D277/42	C07D277/42
【テーマコード(参考)】	[Theme Code (For Reference)]
4C033	4C033
4C050	4C050

4C063

4C063

4C065

4C065

4C069

4C069

4C071

4C071

4C086

4C086

## 【F ターム(参考)】

## [F Term (For Reference)]

4C033AB04

4C033AB04

4C033AB06

4C033AB06

4C033AD13

4C033AD13

4C033AD17

4C033AD17

4C033AD20

4C033AD20

4C050AA01

4C050AA01

4C050AA07

4C050AA07

4C050BB08

4C050BB08

4C050CC16

4C050CC16

4C050DD10

4C050DD10

4C050EE02

4C050EE02

4C050FF01

4C050FF 01

4C050GG04

4C050GG04

4C050HH04

4C050HH04

4C063AA01

4C063AA01

4C063AA03

4C063AA03

4C063BB07

4C063BB07

4C063BB09

4C063BB09

4C063CC06

4C063CC06

4C063CC07

4C063CC07

4C063CC12

4C063CC12

4C063CC14

4C063CC14

4C063CC15

4C063CC15

4C063CC22

4C063CC22

4C063CC28	4C063CC28
4C063CC29	4C063CC29
4C063CC34	4C063CC34
4C063CC52	4C063CC52
4C063CC62	4C063CC62
4C063CC67	4C063CC67
4C063CC75	4C063CC75
4C063CC81	4C063CC81
4C063CC92	4C063CC92
4C063CC94	4C063CC94
4C063DD03	4C063DD03
4C063DD29	4C063DD29
4C063EE01	4C063EE01
4C065AA04	4C065AA04
4C065BB04	4C065BB04
4C065CC01	4C065CC01
4C065DD02	4C065DD02
4C065EE02	4C065EE02
4C065HH01	4C065HH01
4C065JJ01	4C065JJ01
4C065KK09	4C065KK09
4C065LL01	4C065LL01
4C065PP10	4C065PP10
4C069AA18	4C069AA18
4C069BB02	4C069BB02
4C069BB34	4C069BB34
4C069BD09	4C069BD09
4C071AA01	4C071AA01
4C071BB01	4C071BB01
4C071CC01	4C071CC01

4C071CC21	4C071CC21
4C071DD14	4C071DD14
4C071EE13	4C071EE13
4C071FF06	4C071FF 06
4C071GG03	4C071GG03
4C071JJ05	4C071JJ05
4C071LL01	4C071LL01
4C086AA01	4C086AA01
4C086AA02	4C086AA02
4C086BC07	4C086BC 07
4C086BC10	4C086BC 10
4C086BC13	4C086BC 13
4C086BC17	4C086BC 17
4C086BC21	4C086BC 21
4C086BC28	4C086BC 28
4C086BC30	4C086BC 30
4C086BC31	4C086BC 31
4C086BC36	4C086BC 36
4C086BC41	4C086BC 41
4C086BC42	4C086BC 42
4C086BC48	4C086BC 48
4C086BC50	4C086BC 50
4C086BC52	4C086BC 52
4C086BC62	4C086BC 62
4C086BC70	4C086BC 70
4C086BC73	4C086BC 73
4C086BC82	4C086BC 82
4C086BC84	4C086BC 84
4C086BC85	4C086BC 85
4C086BC88	4C086BC 88

4C086CB05

4C086CB05

4C086CB22

4C086CB22

4C086CB26

4C086CB26

4C086GA02

4C086GA02

4C086GA04

4C086GA04

4C086GA07

4C086GA07

4C086GA08

4C086GA08

4C086GA09

4C086GA09

4C086GA10

4C086GA10

4C086GA12

4C086GA12

4C086MA01

4C086MA01

4C086MA04

4C086MA04

4C086NA14

4C086NA14

4C086ZC20

4C086ZC20

4C086ZC35

4C086ZC35

## 【請求項の数】

[Number of Claims]

18

18

## 【出願形態】

[Form of Application]

O L

OL

## 【全頁数】

[Number of Pages in Document]

129

129

## Filing

## 【審査請求】

[Request for Examination]

有

\*

## (21) 【出願番号】

(21) [Application Number]

特願 2003-101361(P2003-101361)

Japan Patent Application 2003-101361 (P2003-101361)

## (22) 【出願日】

(22) [Application Date]

2003-04-04

2003-04-04

## Foreign Priority

## (31) 【優先権主張番号】

(31) [Priority Application Number]

2002102757

(32) 【優先日】

2002-04-04

(33) 【優先権主張国】

JP

**Parties****Applicants**

(71) 【出願人】

【識別番号】

000002956

【氏名又は名称】

田辺製薬株式会社

【住所又は居所】

大阪府大阪市中央区道修町3丁目2番10号

**Inventors**

(72) 【発明者】

【氏名】

安田 公助

【住所又は居所】

埼玉県北足立郡吹上町富士見4丁目14番24号

(72) 【発明者】

【氏名】

森本 啓氏

【住所又は居所】

埼玉県さいたま市大成町4丁目750番地の2モアステージ大宮606号室

(72) 【発明者】

【氏名】

河南 三郎

【住所又は居所】

2002102757

(32) [Priority Date]

2002-04-04

(33) [Priority Country]

JP

(71) [Applicant]

[Identification Number]

000002956

[Name]

TANABE SEIYAKU CO. LTD. (DB 69-054-0653)

[Address]

Osaka Prefecture Osaka City Chuo-ku Doshu-cho 3-Chome 2-10

(72) [Inventor]

[Name]

Yasuda \*\*

[Address]

Saitama Prefecture Kita Adachi-gun Fukiage-machi Fujimi 4-Chome 14\*24\*

(72) [Inventor]

[Name]

Morimoto \*\*

[Address]

Saitama Prefecture Saitama City Taisei \*4-Chome 750address \*2Moar Stage \*Miya 606\*\*

(72) [Inventor]

[Name]

\*\* Saburo

[Address]

埼玉県さいたま市根岸 2 丁目 1 0 番 1 0 号

Saitama Prefecture Saitama City Negishi 2-10 10\*

(72) 【発明者】

(72) [Inventor]

【氏名】

[Name]

彦田 匡毅

\*\* Tadashi Takeshi

【住所又は居所】

[Address]

埼玉県志木市柏町 2 丁目 1 6 番 1 9 号

Saitama Prefecture Shiki City Kashiwa-cho 2-Chome 16\*19\*

(72) 【発明者】

(72) [Inventor]

【氏名】

[Name]

松本 健

Matsumoto \*

【住所又は居所】

[Address]

埼玉県さいたま市高砂 3 丁目 3 番 1 0 - 1 2 0 3 号

Saitama Prefecture Saitama City Takasago 3-Chome 3-1 0-1203\*

(72) 【発明者】

(72) [Inventor]

【氏名】

[Name]

荒川 健司

Arakawa Kenji

【住所又は居所】

[Address]

埼玉県さいたま市瀬ヶ崎 2 丁目 3 番 2 - 2 1 1 号

Saitama Prefecture Saitama City \* [ke] \*2-Chome third 2-211\*

#### Agents

(74) 【代理人】

(74) [Attorney(s) Representing All Applicants]

【識別番号】

[Identification Number]

100115473

100115473

【弁理士】

[Patent Attorney]

【氏名又は名称】

[Name]

石津 義則

\*\* Yoshinori

#### Abstract

【課題】

[Problems to be Solved by the Invention]

優れた DPP IV 阻害作用を有する新規脂肪族含窒素五員環化合物を有効成分としてなる医薬組成物を提供する。

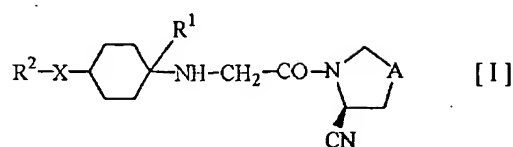
pharmaceutical composition which becomes with novel aliphatic nitrogen-containing five-membered ring compound which possesses DPPIV inhibition which is superior as active ingredient is offered.

【解決手段】

[Means to Solve the Problems]

下式 [I]

formula below [I]



【化 1】

[Chemical Formula 1]

(式中、Aは - CH(2) - 又は - S - を表し、R 1は水素原子、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基又は低級アルコキシ低級アルキル基を表し、Xは - N(R 3) - 、 - O - 、又は - CO - を表し、R 3は水素原子又は低級アルキル基を表し、R 2は(1)置換されていてもよい環式基、又は(2)置換されていてもよいアミノ基を表す。)で示される脂肪族含窒素五員環化合物又はその薬理的に許容しうる塩を有効成分としてなる医薬組成物。

## 【選択図】

なし

## [Selected Drawing]

none

## Claims

## 【特許請求の範囲】

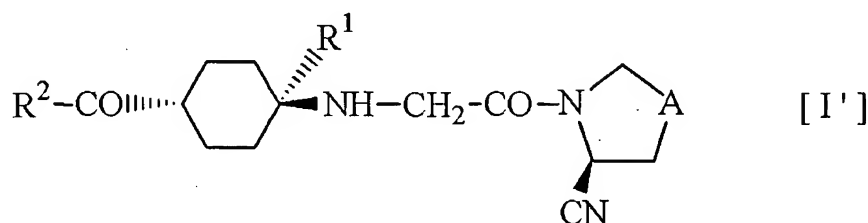
## [Claim(s)]

## 【請求項 1】

## [Claim 1]

## 一般式 [I']

## General Formula [I']



(式中、Aは - CH(2) - 又は - S - を表し、

In Formula, as for A -CH(2) - or -S- displaying,

R 1は水素原子、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基又は低級アルコキシ低級アルキル基を表し、

As for R1 hydrogen atom , lower alkyl group , hydroxy lower alkyl group or lower alkoxy lower alkyl group displaying,

R 2は(1)置換されていてもよい環式基であって該環式基部分が(i)単環、二環もしくは三環式炭化水素基又は(i i)単環、二環もしくは三環式複素環基である基、又は(2)置換されていてもよいアミノ基を表す。

As for R2 said cyclic group portion (I) monocycle , two ring or displays basis or (2) optionally substitutable amino group which is a tricyclic hydrocarbon group or (II) monocycle , two ring or a tricyclic heterocyclic group with (1) optionally substitutable cyclic group .

)

)

で示される脂肪族含窒素五員環化合物又はその薬理的に許容しうる塩を有効成分としてなる医薬組成物。

【請求項 2】

R 2 が、

( 1 )

以下の A 群置換基から選択される同一又は異なる 1 ~ 3 個の置換基を有していてもよい環式基であつて該環式基部分が ( i ) 単環、二環もしくは三環式炭化水素基又は ( i i ) 単環、二環もしくは三環式複素環基である基、又は

( 2 )

以下の B 群置換基から選択される同一又は異なる 1 ~ 2 個の置換基を有していてもよいアミノ基である、請求項 1 記載の医薬組成物。

A 群置換基：

ハロゲン原子；シアノ基；ニトロ基；オキシ基；ヒドロキシ基；カルボキシ基；オキシジル基；アミノ基；カルバモイル基；アミノスルホニル基；低級アルキル基；低級アルコキシ基；低級アルカノイル基；

低級アルコキシカルボニル基；低級アルコキシ置換低級アルカノイル基；

低級アルコキシカルボニル置換低級アルコキシ基；

低級アルコキシカルボニル置換低級アルコキシカルボニル基；

低級アルキルチオ基；低級アルキルスルホニル基；ジ低級アルキルアミノ置換低級アルコキシ基；ジ低級アルキルアミノカルボニルオキシ基；

アミノ基、カルバモイル基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、カルボキシ基、低級アルコキシ基およびモノもしくはジ置換アミノ基から選択される基で置換された低級アルキル基；

モノもしくはジ置換アミノ基；

モノもしくはジ置換カルバモイル基；

置換もしくは非置換低級シクロアルキル基；

置換もしくは非置換低級シクロアルキル - C O - ；

pharmaceutical composition . which becomes so aliphatic nitrogen-containing five-membered ring compound which is shown or with pharmacologically acceptable salt as active ingredient

[Claim 2]

R2,

(1)

In optionally substituted ring type basis of identical or different 1~3 which is selected from Group A substituent below said cyclic group portion (I) monocycle , two ring or basis which is a tricyclic hydrocarbon group or (II) monocycle , two ring or a tricyclic heterocyclic group , or

(2)

It is a optionally substituted amino group of identical or different 1~2 which is selected from Group B substituent below, the pharmaceutical composition . which is stated in Claim 1

Group A substituent :

halogen atom ;cyano group ;nitro group ;oxo group ;hydroxyl group ;carboxyl ;oxy Jill basis; amino group ;carbamoyl group ;amino sulfonyl group ;lower alkyl group ;lower alkoxy group ;lower alkanoyl group ;

lower alkoxy carbonyl group ;lower alkoxy-substituted lower alkanoyl group ;

lower alkoxy carbonyl substitution lower alkoxy group ;

lower alkoxy carbonyl substitution lower alkoxy carbonyl group ;

lower alkyl thio group ;lower alkyl sulfonyl group ;di lower alkyl amino substitution lower alkoxy group ;di lower alkyl amino carbonyl oxy group ;

lower alkyl group ; which is substituted with basis which is selected from amino group , carbamoyl group , halogen atom , hydroxyl group , carboxyl , lower alkoxy group and mono or di substituted amino group

mono or di substituted amino group ;

mono or di substituted carbamoyl group ;

Substitution or unsubstituted lower cycloalkyl group ;

Substitution or unsubstituted lower cycloalkyl - CO- ;

置換もしくは非置換低級シクロアルキル - 低級アルキル基 ;

Substitution or unsubstituted lower cycloalkyl - lower alkyl group ;

置換もしくは非置換フェニル基 ;

Substitution or unsubstituted phenyl group ;

置換もしくは非置換フェニル - O - ;

Substitution or unsubstituted phenyl - O-;

置換もしくは非置換フェニル - CO - ;

Substitution or unsubstituted phenyl - CO-;

置換もしくは非置換フェニル - 低級アルキル基 ;

Substitution or unsubstituted phenyl - lower alkyl group ;

置換もしくは非置換フェニル - O - 低級アルキル基 ;

Substitution or unsubstituted phenyl - O-lower alkyl group ;

置換もしくは非置換フェニルスルホニル基 ;

Substitution or unsubstituted phenyl sulfonyl group ;

置換もしくは非置換フェニル低級アルコキシ基 ;

Substitution or unsubstituted phenyl lower alkoxy group ;

置換もしくは非置換フェニル低級アルコキシカルボニル基 ;

Substitution or unsubstituted phenyl lower alkoxy carbonyl group ;

置換もしくは非置換低級シクロアルケニル基 ;

Substitution or unsubstituted lower cycloalkenyl group ;

置換もしくは非置換二環式複素環基 ;

Substitution or unsubstituted bicyclic heterocyclic group ;

置換もしくは非置換単環式 5 ~ 6 員複素環基 ;

Substitution or unsubstituted monocyclic 5~6-member heterocyclic group ;

置換もしくは非置換単環式 5 ~ 6 員複素環基 - O - ;

Substitution or unsubstituted monocyclic 5~6-member heterocyclic group - O-;

置換もしくは非置換単環式 5 ~ 6 員複素環基 - CO - ;

Substitution or unsubstituted monocyclic 5~6-member heterocyclic group - CO-;

置換もしくは非置換単環式 5 ~ 6 員複素環基 - CO - 低級アルキル基 ; および

Substitution or unsubstituted monocyclic 5~6-member heterocyclic group - CO-lower alkyl group ; and

置換もしくは非置換単環式 5 ~ 6 員複素環基 - 低級アルキル基。

Substitution or unsubstituted monocyclic 5~6-member heterocyclic group - lower alkyl group .

B 群置換基 :

Group B substituent :

低級アルキル基 ; 低級アルコキシ置換低級アルキル基 ; 低級アルコキシカルボニル置換低級アルキル基 ; ヒドロキシ低級アルキル基 ; カルボキシ低級アルキル基 ;

lower alkyl group ; lower alkoxy-substituted lower alkyl group ; lower alkoxy carbonyl substituted lower alkyl group ; hydroxy lower alkyl group ; carboxy lower alkyl group ;

置換もしくは非置換低級シクロアルキル基 ;

Substitution or unsubstituted lower cycloalkyl group ;

置換もしくは非置換低級シクロアルキル - 低級アルキル基 ;

Substitution or unsubstituted lower cycloalkyl - lower alkyl group ;

置換もしくは非置換フェニル基 ;

Substitution or unsubstituted phenyl group ;

置換もしくは非置換フェニル - 低級アルキル基 ;

Substitution or unsubstituted phenyl - lower alkyl group ;

置換もしくは非置換二環式炭化水素基 ;

Substitution or unsubstituted bicyclic hydrocarbon group ;

置換もしくは非置換単環式 5 ~ 6 員複素環基 ;

置換もしくは非置換単環式 5 ~ 6 員複素環基 - 低級アルキル基 ; および

置換もしくは非置換二環式複素環基 - 低級アルキル基。

#### 【請求項 3】

[A 群置換基から選択される置換基] が、モノもしくはジ置換アミノ低級アルキル基、モノもしくはジ置換アミノ基又はモノもしくはジ置換カルバモイル基であるとき、該置換基の有する置換基は下記 C 群置換基から選択されるものであり ;

[A 群置換基から選択される置換基] が、置換低級シクロアルキル基、置換低級シクロアルキル - CO -、置換低級シクロアルキル - 低級アルキル基、置換フェニル基、置換フェニル - O -、置換フェニル - CO -、置換フェニル - 低級アルキル基、置換フェニル - O - 低級アルキル基、置換フェニルスルホニル基、置換フェニル低級アルコキシ基、置換フェニル低級アルコシカルボニル基、置換低級シクロアルケニル基、置換二環式複素環基、置換単環式 5 ~ 6 員複素環基、置換単環式 5 ~ 6 員複素環基 - O -、置換単環式 5 ~ 6 員複素環基 - CO -、置換単環式 5 ~ 6 員複素環基 - CO - 低級アルキル基又は置換単環式 5 ~ 6 員複素環基 - 低級アルキル基であるとき、該置換基の有する置換基は、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、オキシ基、および下記 C 群置換基から選択されるものであり ;

[B 群置換基から選択される置換基] が、置換低級シクロアルキル基、置換低級シクロアルキル - 低級アルキル基、置換フェニル基、置換フェニル - 低級アルキル基、置換二環式炭化水素基、置換単環式 5 ~ 6 員複素環基、置換単環式 5 ~ 6 員複素環基 - 低級アルキル基又は置換二環式複素環基 - 低級アルキル基であるとき、該置換基の有する置換基は下記 C 群置換基から選択されるものである、請求項 2 記載の医薬組成物。

#### C 群置換基 :

低級アルキル基 ; ヒドロキシ低級アルキル基 ; 低級アルカノイル基 ; 低級シクロアルキ

Substitution or unsubstituted monocyclic 5~6-member heterocyclic group ;

Substitution or unsubstituted monocyclic 5~6-member heterocyclic group - lower alkyl group ; and

Substitution or unsubstituted bicyclic heterocyclic group - lower alkyl group .

#### [Claim 3]

When [substituent which is selected from Group A substituent ], being a mono or di substituted amino lower alkyl group , mono or di substituted amino group or a mono or di substituted carbamoyl group , as for substituent which the said substituent has being something which is selected from below-mentioned Group C substituent ;

When [substituent which is selected from Group A substituent ], substitution lower cycloalkyl group , substitution lower cycloalkyl - CO-, substitution lower cycloalkyl - lower alkyl group , substituted phenyl group , substituted phenyl - O-, substituted phenyl - CO-, substituted phenyl - lower alkyl group , substituted phenyl - O-lower alkyl group , substituted phenyl sulfonyl group , substituted phenyl lower alkoxy group , substituted phenyl lower alkoxy carbonyl group , substitution lower cycloalkenyl group , substitution bicyclic heterocyclic group ; substitution monocyclic 5~6-member heterocyclic group , substitution monocyclic 5~6-member heterocyclic group - O-, substitution monocyclic 5~6-member heterocyclic group - CO-and substitution being a monocyclic 5~6-member heterocyclic group - CO-lower alkyl group or substitution monocyclic 5~6-member heterocyclic group - lower alkyl group , as for substituent which said substituent has, Being something which is selected from halogen atom , cyano group , nitro group , oxo group , and thebelow-mentioned Group C substituent ;

When [substituent which is selected from Group B substituent ], being a substitution lower cycloalkyl group , substitution lower cycloalkyl - lower alkyl group , substituted phenyl group , substituted phenyl - lower alkyl group , substitution bicyclic hydrocarbon group , substitution monocyclic 5~6-member heterocyclic group , substitution monocyclic 5~6-member heterocyclic group - lower alkyl group or substitution bicyclic heterocyclic group - lower alkyl group , substituent which said substituent has is something which is selected from below-mentioned Group C substituent , pharmaceutical composition . which is stated in Claim 2

#### Group C substituent :

lower alkyl group ; hydroxy lower alkyl group ; lower alkanoyl group ; lower cycloalkyl carbonyl group ; lower alkoxy

ルカルボニル基；低級アルコキシ基；低級アルコシカルボニル基；低級アルキルスルホニル基；ジ低級アルキル置換カルバモイル基；ジ低級アルキルアミノ置換低級アルカノイル基；

置換もしくは非置換フェニル基；

置換もしくは非置換フェニル - O - ；

置換もしくは非置換フェニル - CO - ；

置換もしくは非置換フェニル低級アルカノイル基；

置換もしくは非置換フェニル低級アルキル基；

置換もしくは非置換フェニル低級アルコキシ基；

置換もしくは非置換単環式 5 ~ 6 員複素環基；

置換もしくは非置換単環式 5 ~ 6 員複素環基 - O - ；

置換もしくは非置換単環式 5 ~ 6 員複素環基 - CO - ；および

置換もしくは非置換単環式 5 ~ 6 員複素環基置換アミノ基；

(C 群置換基において、置換フェニル基部分、又は置換単環式 5 ~ 6 員複素環基部分の置換基は、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、オキソ基、

低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルカノイル基、および

低級アルコシカルボニル基から選択されるものである)。

#### 【請求項 4】

R<sup>2</sup> が、

(1)

置換されていてもよい環式基であって該環式基部分が以下の(i)~(iv)から選択される基

(i)

炭素数 3 ~ 7 の単環式炭化水素基、

(ii)

group ; lower alkoxy carbonyl group ; lower alkyl sulfonyl group ; di lower alkyl substituted carbamoyl group ; di lower alkyl amino substitution lower alkanoyl group ;

Substitution or unsubstituted phenyl group ;

Substitution or unsubstituted phenyl - O - ;

Substitution or unsubstituted phenyl - CO - ;

Substitution or unsubstituted phenyl lower alkanoyl group ;

Substitution or unsubstituted phenyl lower alkyl group ;

Substitution or unsubstituted phenyl lower alkoxy group ;

Substitution or unsubstituted monocyclic 5~6-member heterocyclic group ;

Substitution or unsubstituted monocyclic 5~6-member heterocyclic group - O - ;

Substitution or unsubstituted monocyclic 5~6-member heterocyclic group - CO - ; and

Substitution or unsubstituted monocyclic 5~6-member heterocyclic group substituted amino group ;

In Group C substituent , as for substituent of substituted phenyl group portion , or substitution monocyclic 5~6-member heterocyclic group portion , the halogen atom , cyano group , nitro group , oxo group ,

lower alkyl group , lower alkoxy group , lower alkanoyl group , and

It is something which is selected from lower alkoxy carbonyl group . ) .

#### [Claim 4]

R<sup>2</sup>,

(1)

With optionally substitutable cyclic group said cyclic group portion below (I) - basis which is selected from (IV)

(I)

carbon number 3 to 7 monocyclic hydrocarbon group ,

(II)

炭素数 9 ~ 11 の二環式炭化水素基、

( i i i )

窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる 1 ~ 4 個の異項原子を含む単環式複素環基、および

( i v )

窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる 1 ~ 3 個の異項原子を含み 5 ~ 7 員環が 2 個縮合してなる二環式複素環基；または

( 2 )

置換されたアミノ基；

である、請求項 1 記載の医薬組成物。

【請求項 5】

R 2 が、

( 1 )

置換されていてもよい環式基であって、該環式基部分が、

フェニル基、シクロヘキシル基、シクロペンチル基、シクロブチル基、シクロプロピル基、インダニル基、インデニル基、ナフチル基、テトラヒドロナフチル基、ピロリジニル基、イミダゾリジニル基、ピラゾリジニル基、オキサゾリジニル基、チオラニル基、ピロリニル基、イミダゾリニル基、ピラゾリニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、

フリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、オキサジアゾリル基、

チエニル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、チアジアゾリル基、

ピペリジル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、ピラニル基、テトラヒドロピリジル基、ジヒドロピリダジニル基、パーヒドロアゼピニル基、パーヒドロチアゼピニル基、インドリニル基、イソインドリニル基、インドリル基、インダゾリル基、イソインドリル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾキサゾリル基、ベンゾジオキサニル基、ベンゾチエニル基、ベンゾフリル基、チエノピリジル基、チアゾロピリジル基、ピロ

bicyclic hydrocarbon group, of carbon number 9~11

(III)

monocyclic heterocyclic group, which includes strange section atom 1 - 4 it is chosen from nitrogen atom, oxygen atom and sulfur atom and

(IV)

Strange section atom of 1 - 3 it is chosen from nitrogen atom, oxygen atom and the sulfur atom is included and bicyclic heterocyclic group; which 5 - 7 -member ring condense and become 2 or

(2)

amino group; which is substituted

pharmaceutical composition. which so is, states in Claim 1

[Claim 5]

R2,

(1)

With optionally substitutable cyclic group, said cyclic group portion,

phenyl group, cyclo hexyl group, cyclopentyl group, cyclobutyl group, cyclopropyl group, indanyl group, indenyl group, naphthyl group, tetrahydro naphthyl group, pyrrolidinyl group, imidazolidinyl group, pyrazolidinyl group, oxolanyl group, thiolanyl basis, pyrrolinyl group, imidazolynyl group, pyrazolynyl group, pyrrolyl group, imidazolyl group, pyrazolyl group, triazolyl group, tetrazolyl group,

furyl group, oxazolyl group, isooxazolyl group, oxadiazolyl group,

thienyl group, thiazolyl group, isothiazolyl group, thiadiazolyl group,

bipyridyl group, piperazinyl group, morpholinyl group, thiomorpholinyl group, pyridyl group, pyrimidinyl group, pyridazinyl group, pyridazinyl group, pyranlyl group, tetrahydro pyridyl group, dihydro pyridazinyl group, perhydroazepinyl group, perhydro thiazepinyl group, indolynyl group, isoindolynyl group, indolyl group, indazolyl group, iso indolyl group, benzimidazolyl group, benzo thiazolyl group, benzoxazolyl group, benzo dioxolanyl group, benzo thienyl group, benzo furyl group, thieno pyridyl group, thiazolo pyridyl group, pyrrolo pyridyl group, dihydro pyrrolo pyridyl group, quinolyl group, isoquinolyl group, quinoxaliny basis, quinazolinyl group,

ロビリジル基、ジヒドロピロロピリジル基、キノリル基、イソキノリル基、キノキサリニル基、キナゾリニル基、フタラジニル基、シンノリニル基、クロマニル基、イソクロマニル基、ナフチリジニル基、およびこれらの一部又は全部が飽和している環式基から選択される基であるか；または

( 2 )

置換されたアミノ基である、

請求項 1 記載の医薬組成物。

【請求項 6】

R 2 が、

( 1 )

置換されていてもよい環式基であって、該環式基部分が、

フェニル基、シクロヘキシル基、ピロリジニル基、テトラゾリル基、

フリル基、チエニル基、チアゾリル基、ピペリジル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、パーヒドロアゼピニル基、インドリニル基、イソインドリニル基、ベンゾチエニル基、チエノピリジル基、ピロロピリジル基、ジヒドロピロロピリジル基、キノリル基、イソキノリル基、キノキサリニル基、およびこれらの一部又は全部が飽和している環式基からなる群から選択される基であるか；または

( 2 )

置換されたアミノ基である、

請求項 1 記載の医薬組成物。

【請求項 7】

R 2 が、

( 1 )

置換されていてもよい環式基であって、該環式基部分が、

ピロリジニル基、ピペリジル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、インドリニル基、イソインドリニル基、ピロロピリジル基、ジヒドロピロロピリジル基、およびこれらの

phthalazinyl group, cinnolinyl group, chromanyl group, iso chromanyl group, naphthyridinyl group, and these one part or all are basis which is selected from cyclic group which saturated has been done or,; or

(2)

It is a amino group which is substituted,

pharmaceutical composition, which is stated in Claim 1

[Claim 6]

R2,

(1)

With optionally substitutable cyclic group, said cyclic group portion,

phenyl group, cyclo hexyl group, pyrrolidinyl group, tetrazolyl group,

furyl group, thienyl group, thiazolyl group, bipyridyl group, piperazinyl group, morpholinyl group, thiomorpholinyl group, pyridyl group, pyrimidinyl group, pyridazinyl group, pyridazinyl group, perhydroazepinyl group, indolinyl group, isoindolinyl group, benzo thienyl group, thieno pyridyl group, pyrrolo pyridyl group, dihydro pyrrolo pyridyl group, quinolyl group, isoquinolyl group, quinoxalinyl basis, and these one part or all are basis which is selected from the group which consists of cyclic group which saturated has been done or,; or

(2)

It is a amino group which is substituted,

pharmaceutical composition, which is stated in Claim 1

[Claim 7]

R2,

(1)

With optionally substitutable cyclic group, said cyclic group portion,

pyrrolidinyl group, bipyridyl group, piperazinyl group, morpholinyl group, thiomorpholinyl group, pyridyl group, pyrimidinyl group, indolinyl group, isoindolinyl group, pyrrolo pyridyl group, dihydro pyrrolo pyridyl group, and these one part or all are basis which is selected from the group

一部又は全部が飽和している環式基からなる群から選択される基であるか；または

( 2 )

置換されたアミノ基である、

請求項 1 記載の医薬組成物。

【請求項 8】

R 2 が、

( 1 )

下記 A' 群置換基から選択される同一または異なる 1 ~ 3 個の置換基を有していてもよい環式基であって該環式基部分が、

ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、ピリジニル基、ピリミジニル基、インドリニル基、イソインドリニル基、ピロロピリジニル基、ジヒドロピロロピリジニル基、およびこれらの一部又は全部が飽和している環式基からなる群から選択される基であるか；または

( 2 )

下記 B' 群置換基から選択される同一又は異なる 1 ~ 2 個の置換基で置換されたアミノ基である、請求項 1 記載の医薬組成物。

A' 群置換基：

ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、オキソ基、カルバモイル基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシ置換低級アルキル基、モノもしくはジ置換アミノ基、モノもしくはジ置換カルバモイル基、

低級シクロアルキル - CO - 、

置換もしくは非置換フェニル基、

置換もしくは非置換フェニル - 低級アルキル基、

置換もしくは非置換単環式 5 ~ 6 員複素環基、

置換もしくは非置換単環式 5 ~ 6 員複素環基 - O - 、および

置換もしくは非置換単環式 5 ~ 6 員複素環基 - CO - 。

which consists of cyclic group which saturated has been done or,;or

(2)

It is a amino group which is substituted,

pharmaceutical composition . which is stated in Claim 1

[Claim 8]

R2,

(1)

In optionally substituted ring type basis of identical or different 1~3 which is selected from the below-mentioned A' group substituent said cyclic group portion ,

pyrrolidinyl group , bipyridyl group , piperazinyl group , morpholinyl group , thiomorpholinyl group , pyridyl group , pyrimidinyl group , indolinyl group , isoindolinyl group , pyrrolo pyridyl group , dihydro pyrrolo pyridyl group , and these one part or all are basis which is selected from the group which consists of cyclic group which saturated has been done or,;or

(2)

It is a amino group which is substituted with substituent of identical or different 1~2 which is selected from below-mentioned B' group substituent , pharmaceutical composition . which is stated in Claim 1

A' group substituent :

halogen atom , cyano group , nitro group , oxo group , carbamoyl group , lower alkyl group , lower alkoxy group , lower alkanoyl group , lower alkoxy carbonyl group , lower alkoxy-substituted lower alkyl group , mono or di substituted amino group , mono or di substituted carbamoyl group ,

lower cycloalkyl - CO - ,

Substitution or unsubstituted phenyl group ,

Substitution or unsubstituted phenyl - lower alkyl group ,

Substitution or unsubstituted monocyclic 5~6-member heterocyclic group ,

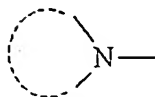
Substitution or unsubstituted monocyclic 5~6-member heterocyclic group - O - , and

Substitution or unsubstituted monocyclic 5~6-member heterocyclic group - CO - .

B'群置換基：

低級アルキル基、低級シクロアルキル基、低級アルコキシ置換低級アルキル基、ピリミジニル基、チアゾリル基およびチアジアゾリル基。

【請求項 9】



R 2 が式

で表される(1)置換されていてもよい単環、二環もしくは三環式含窒素複素環基又は(2)置換されていてもよいアミノ基である、請求項 1～8 のいずれか 1 項記載の医薬組成物。

【請求項 10】

A が -CH<sub>2</sub>- である、請求項 1～8 のいずれか 1 項記載の医薬組成物。

【請求項 11】

A が -CH<sub>2</sub>- であり、R 1 が水素原子である、請求項 1～8 のいずれか 1 項記載の医薬組成物。

【請求項 12】

A が -CH<sub>2</sub>- であり、R 1 が水素原子であり、R 2 が置換されていてもよい環式基である、請求項 1～8 のいずれか 1 項記載の医薬組成物。

【請求項 13】

A が -CH<sub>2</sub>- であり、R 1 が水素原子であり、R 2 が置換されたアミノ基である、請求項 1～8 のいずれか 1 項記載の医薬組成物。

【請求項 14】

以下よりなる群から選択される化合物またはその薬理的に許容しうる塩を有効成分とする医薬組成物：

( S )

- 2 - シアノ - 1 - { トランス - 4 - (ジメチルアミノカルボニル)シクロヘキシルアミノ }

B' group substituent :

lower alkyl group , lower cycloalkyl group , lower alkoxy-substituted lower alkyl group , pyrimidinyl group , thiazolyl group and thiadiazolyl group .

[Claim 9]

R2 formula

So (1) optionally substitutable monocycle , two ring or it is a tricyclic nitrogen-containing heterocyclic group or (2) which are displayed optionally substitutable amino group , pharmaceutical composition . which is stated in any one claim of Claim 1 ~8

[Claim 10]

pharmaceutical composition : where A is, -CH<sub>2</sub>- states in any one claim of Claim 1 ~8

[Claim 11]

A -CH<sub>2</sub>- with, R1 is hydrogen atom , pharmaceutical composition . which is stated in any one claim of Claim 1 ~8

[Claim 12]

A -CH<sub>2</sub>- with, R1 being hydrogen atom , R2 is optionally substitutable cyclic group , the pharmaceutical composition . which is stated in any one claim of Claim 1 ~8

[Claim 13]

A -CH<sub>2</sub>- with, R1 being hydrogen atom , it is a amino group where R2 is substituted, pharmaceutical composition . which is stated in any one claim of Claim 1 ~8

[Claim 14]

From here pharmaceutical composition : which becomes compound which is selected from the group which becomes first twist or with pharmacologically acceptable salt as active ingredient

(S)

- 2 - cyano - 1 - { trans- 4- (dimethylamino carbonyl )

アセチルピロリジン ;

( S )

- 2 - シアノ - 1 - { トランス - 4 - ( モルホリノカルボニル ) シクロヘキシルアミノ } アセチルピロリジン ;

( S )

- 2 - シアノ - 1 - { トランス - 4 - ( 5 - ピリミジニルアミノカルボニル ) シクロヘキシルアミノ } アセチルピロリジン ;

( S )

- 2 - シアノ - 1 - { トランス - 4 - ( N - エチル - N - メトキシエチルアミノカルボニル ) シクロヘキシルアミノ } アセチルピロリジン ;

( S )

- 2 - シアノ - 1 - { トランス - 4 - ( N - エチル - N - イソプロピルアミノカルボニル ) シクロヘキシルアミノ } アセチルピロリジン ;

( S )

- 2 - シアノ - 1 - { トランス - 4 - ( N - メチル - N - ブチルアミノカルボニル ) シクロヘキシルアミノ } アセチルピロリジン ;

( S )

- 2 - シアノ - 1 - { トランス - 4 - { ( S ) - 2 - メトキシメチルピロリジン - 1 - イルカルボニル } シクロヘキシルアミノ } アセチルピロリジン ; ( S ) - 2 - シアノ - 1 - { トランス - 4 - ( 3 - カルバモイルピペリジノカルボニル ) シクロヘキシルアミノ } アセチルピロリジン ;

( S )

- 2 - シアノ - 1 - { トランス - 4 - ( 4 - アセチルピペラジン - 1 - イルカルボニル ) シクロヘキシルアミノ } アセチルピロリジン ;

( S )

- 2 - シアノ - 1 - { トランス - 4 - ( 2 - イソインドリニルカルボニル ) シクロヘキシルアミノ } アセチルピロリジン ;

( S )

- 2 - シアノ - 1 - { トランス - 4 - { 4 - ( 3 - ピリジルカルボニル ) ピペラジン - 1 - イルカルボニル } シクロヘキシルアミノ } ア

cyclohexyl amino } acetyl pyrrolidine ;

( S )

- 2 - cyano - 1 - { trans- 4 - ( morpholino carbonyl ) cyclohexyl amino } acetyl pyrrolidine ;

( S )

- 2 - [ shianoo ] 1 - { trans- 4 - ( 5 - pyrimidinyl amino carbonyl ) cyclohexyl amino } acetyl pyrrolidine ;

( S )

- 2 - [ shianoo ] 1 - { trans- 4 - ( N-ethyl - N-methoxyethyl amino carbonyl ) cyclohexyl amino } acetyl pyrrolidine ;

( S )

- 2 - cyano - 1 - { trans- 4 - ( N-ethyl - N-isopropyl amino carbonyl ) cyclohexyl amino } acetyl pyrrolidine ;

( S )

- 2 - cyano - 1 - { trans- 4 - ( N-methyl - N-butyl amino carbonyl ) cyclohexyl amino } acetyl pyrrolidine ;

( S )

- 2 - cyano - 1 - { trans- 4 - { ( S ) - 2 - methoxymethyl pyrrolidine - 1 - yl carbonyl } cyclohexyl amino } acetyl pyrrolidine ; ( S ) - 2 - cyano - 1 - { trans- 4 - ( 3 - carbamoyl piperidinocarbonyl ) cyclohexyl amino } acetyl pyrrolidine ;

( S )

- 2 - cyano - 1 - { trans- 4 - ( 4 - acetyl piperazine - 1 - yl carbonyl ) cyclohexyl amino } acetyl pyrrolidine ;

( S )

- 2 - cyano - 1 - { trans- 4 - ( 2 - isoindolinyl carbonyl ) cyclohexyl amino } acetyl pyrrolidine ;

( S )

- 2 - cyano - 1 - { trans- 4 - { 4 - ( 3 - pyridyl carbonyl ) piperazine - 1 - yl carbonyl } cyclohexyl amino } acetyl pyrrolidine ;

セチルピロリジン；

( S )

- 2 - シアノ - 1 - { トランス - 4 - { 4 - ( 3 - テノイル ) ピペラジン - 1 - イルカルボニル } シクロヘキシルアミノ } アセチルピロリジン；

( S )

- 2 - シアノ - 1 - { トランス - 4 - { 4 - ( 4 - クロロフェニル ) ピペラジン - 1 - イルカルボニル } シクロヘキシルアミノ } アセチルピロリジン； ( S ) - 2 - シアノ - 1 - { トランス - 4 - ( シス - 2 , 6 - ジメチルモルホリノカルボニル ) シクロヘキシルアミノ } アセチルピロリジン；

( S )

- 2 - シアノ - 1 - { トランス - 4 - ( 5 - ニトロ - 2 - イソインドリニルカルボニル ) シクロヘキシルアミノ } アセチルピロリジン；

( S )

- 2 - シアノ - 1 - { トランス - 4 - ( ピペリジノカルボニル ) シクロヘキシルアミノ } アセチルピロリジン；

( S )

- 2 - シアノ - 1 - { トランス - 4 - ( 4 - カルバモイルピペリジノカルボニル ) シクロヘキシルアミノ } アセチルピロリジン；

( S )

- 2 - シアノ - 1 - { トランス - 4 - ( 1 - ピロリジニルカルボニル ) シクロヘキシルアミノ } アセチルピロリジン；

( S )

- 2 - シアノ - 1 - { トランス - 4 - ( 4 - シクロプロピルカルボニル ) ピペラジン - 1 - イルカルボニル } シクロヘキシルアミノ } アセチルピロリジン；

( S )

- 2 - シアノ - 1 - { トランス - 4 - ( 4 - プロピオニルピペラジン - 1 - イルカルボニル ) シクロヘキシルアミノ } アセチルピロリジン；

( S )

( S )

- 2 - cyano - 1 - { trans - 4 - { 4 - ( 3 - thenoyl ) piperazine - 1 - yl carbonyl } cyclohexyl amino } acetyl pyrrolidine；

( S )

- 2 - cyano - 1 - { trans - 4 - { 4 - ( 4 - chloro phenyl ) piperazine - 1 - yl carbonyl } cyclohexyl amino } acetyl pyrrolidine； ( S ) - 2 - cyano - 1 - { trans - 4 - ( cis - 2,6-di methyl morpholino carbonyl ) cyclohexyl amino } acetyl pyrrolidine；

( S )

- 2 - cyano - 1 - { trans - 4 - ( 5 - nitro - 2 - isoindoliny carbonyl ) cyclohexyl amino } acetyl pyrrolidine；

( S )

- 2 - cyano - 1 - { trans - 4 - ( piperidinocarbonyl ) cyclohexyl amino } acetyl pyrrolidine；

( S )

- 2 - cyano - 1 - { trans - 4 - ( 4 - carbamoyl piperidinocarbonyl ) cyclohexyl amino } acetyl pyrrolidine；

( S )

- 2 - cyano - 1 - { trans - 4 - ( 1 - pyrrolidiny carbonyl ) cyclohexyl amino } acetyl pyrrolidine；

( S )

- 2 - cyano - 1 - { trans - 4 - ( 4 - cyclopropyl carbonyl piperazine - 1 - yl carbonyl ) cyclohexyl amino } acetyl pyrrolidine；

( S )

- 2 - cyano - 1 - { trans - 4 - ( 4 - propanoyl piperazine - 1 - yl carbonyl ) cyclohexyl amino } acetyl pyrrolidine；

( S )

- 2 - シアノ - 1 - { トランス - 4 - ( 1 - インドリニルカルボニル ) シクロヘキシルアミノ } アセチルピロリジン ;

( S )

- 2 - シアノ - 1 - { トランス - 4 - ( 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 2 - イルカルボニル ) シクロヘキシルアミノ } アセチルピロリジン ;

( S )

- 2 - シアノ - 1 - { トランス - 4 - ( 4 - ( 2 - ピリミジニルオキシ ) ピペリジノカルボニル ) シクロヘキシルアミノ } アセチルピロリジン ;

( S )

- 2 - シアノ - 1 - { トランス - 4 - ( 4 - ( 5 - ブロモ - 2 - ピリミジニルオキシ ) ピペリジノカルボニル ) シクロヘキシルアミノ } アセチルピロリジン ;

( S )

- 2 - シアノ - 1 - { トランス - 4 - ( シス - 3 , 5 - ジメチル - 4 - ベンジルピペラジン - 1 - イルカルボニル ) シクロヘキシルアミノ } アセチルピロリジン ;

( S )

- 2 - シアノ - 1 - { トランス - 4 - ( 4 - シクロヘキシルカルボニルアミノピペリジノカルボニル ) シクロヘキシルアミノ } アセチルピロリジン ;

( S )

- 2 - シアノ - 1 - { トランス - 4 - ( 4 - ( N - フェニルカルバモイル ) ピペラジン - 1 - イルカルボニル ) シクロヘキシルアミノ } アセチルピロリジン ;

( S )

- 2 - シアノ - 1 - { トランス - 4 - ( 4 - エトキシカルボニルピペラジン - 1 - イルカルボニル ) シクロヘキシルアミノ } アセチルピロリジン ;

( S )

- 2 - シアノ - 1 - { トランス - 4 - ( 4 - ( 2 - チエニル ) ピペリジノカルボニル ) シクロヘキシルアミノ } アセチルピロリジン ;

- 2 - cyano - 1 - { trans - 4 - ( 1 - indoliny l carbonyl ) cyclohexyl amino } acetyl pyrrolidine ;

( S )

- 2 - cyano - 1 - { trans - 4 - ( 2 and 3 - di hydro \* 1 H - pyrrolo [ 3 and 4 - B ] pyridine - 2 - yl carbonyl ) cyclohexyl amino } acetyl pyrrolidine ;

( S )

- 2 - cyano - 1 - { trans - 4 - { 4 - ( 2 - pyrimidinyloxy ) piperidinocarbonyl } cyclohexyl amino } acetyl pyrrolidine ;

( S )

- 2 - cyano - 1 - { trans - 4 - { 4 - ( 5 - [ buromoo ] 2 - pyrimidinyloxy ) piperidinocarbonyl } cyclohexyl amino } acetyl pyrrolidine ;

( S )

- 2 - cyano - 1 - { trans - 4 - ( cis - 3,5\*dimethyl - 4 - benzyl piperazine - 1 - yl carbonyl ) cyclohexyl amino } acetyl pyrrolidine ;

( S )

- 2 - cyano - 1 - { trans - 4 - ( 4 - cyclohexyl carbonyl amino piperidinocarbonyl ) cyclohexyl amino } acetyl pyrrolidine ;

( S )

- 2 - cyano - 1 - { trans - 4 - { 4 - ( N - phenyl carbamoyl ) piperazine - 1 - yl carbonyl } cyclohexyl amino } acetyl pyrrolidine ;

( S )

- 2 - cyano - 1 - { trans - 4 - ( 4 - ethoxy carbonyl piperazine - 1 - yl carbonyl ) cyclohexyl amino } acetyl pyrrolidine ;

( S )

- 2 - cyano - 1 - { trans - 4 - { 4 - ( 2 - thienyl ) piperidinocarbonyl } cyclohexyl amino } acetyl pyrrolidine ;

(S)

- 2 - シアノ - 1 - { トランス - 4 - ( 1 , 1 - ジオキソパーヒドロ - 1 , 4 - チアジン - 4 - イルカルボニル ) シクロヘキシルアミノ } アセチルピロリジン ;

(R)

- 4 - シアノ - 3 - { トランス - 4 - ( ジメチルアミノカルボニル ) シクロヘキシルアミノ } アセチルチアゾリジン ;

(R)

- 4 - シアノ - 3 - { トランス - 4 - ( 2 - イソインドリニルカルボニル ) シクロヘキシルアミノ } アセチルチアゾリジン ;

(R)

- 4 - シアノ - 3 - { トランス - 4 - ( モルホリンカルボニル ) シクロヘキシルアミノ } アセチルチアゾリジン ; および

(R)

- 4 - シアノ - 3 - { トランス - 4 - ( ピロリジニルカルボニル ) シクロヘキシルアミノ } アセチルチアゾリジン .

## 【請求項 15】

ジベブチジルベブチダーゼ I V を阻害するために使用されるものである、請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項記載の医薬組成物。

## 【請求項 16】

ジベブチジルベブチダーゼ I V 活性の阻害により病態の改善が見込まれる疾患の予防剤又は治療剤である、請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項記載の医薬組成物。

## 【請求項 17】

糖尿病の予防剤又は治療剤である、請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項記載の医薬組成物。

## 【請求項 18】

2 型糖尿病の予防剤又は治療剤である、請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項記載の医薬組成物。

## Specification

## 【発明の詳細な説明】

(S)

- 2 -cyano - 1- { trans- 4- ( 1 and 1 -di oxo perhydro - 1,4- thiazine - 4-yl carbonyl ) cyclohexyl amino } acetyl pyrrolidine ;

(R)

- 4 -cyano - 3- { trans- 4- ( dimethylamino carbonyl ) cyclohexyl amino } acetyl thiazolidine ;

(R)

- 4 -cyano - 3- { trans- 4- ( 2 -isoindoliny carbonyl ) cyclohexyl amino } acetyl thiazolidine ;

(R)

- 4 -cyano - 3- { trans- 4- ( morpholino carbonyl ) cyclohexyl amino } acetyl thiazolidine ; and

(R)

- 4 -cyano - 3- { trans- 4- ( pyrrolidiny carbonyl ) cyclohexyl amino } acetyl thiazolidine .

## [Claim 15]

It is something which is used in order inhibition to do dipeptidyl peptidase IV, pharmaceutical composition . which is stated in any one claim of Claim 1 ~14

## [Claim 16]

It is a prevention agent or a therapeutic agent of disorder where improvement of disease is anticipated by inhibition of dipeptidyl peptidase IV activity , pharmaceutical composition . which is stated in any one claim of Claim 1 ~14

## [Claim 17]

It is a prevention agent or a therapeutic agent of diabetes , pharmaceutical composition . which is stated in any one claim of Claim 1 ~14

## [Claim 18]

It is a prevention agent or a therapeutic agent of type 2 diabetes , pharmaceutical composition . which is stated in any one claim of Claim 1 ~14

## [Description of the Invention]

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、医薬組成物に関する。

【0002】

【従来の技術】

ジペプチジルペプチダーゼⅣ(DPPⅣ)は、ポリペプチド鎖のN末端からXaa-Pro又はXaa-Ala(Xaaはいかなるアミノ酸であってもよい)のジペプチドを特異的に加水分解するセリンプロテアーゼの1種である。

【0003】

DPPⅣ(CD26とも称される)の生体内での役割、疾患との関係について、種々の報告がある。

(Holstら、Diabetes、第47巻、第1663-1670頁、1998年；Augustynsら、Current Medicinal Chemistry、第6巻、第311-327頁、1999年；Meesterら、Immunol. Today、第20巻、第367-375頁、1999年；Fleicherら、Immunol. Today、第15巻、第180-184頁、1994年)GLP-1(グルカゴン様ペプチド1)は、主にグルコース依存的にインスリン分泌を増幅する働きを有するペプチドホルモンであり、主として小腸下部から食後に分泌され膵臓で作用する。

また、GLP-1が摂食抑制作用を有することを示唆する報告もある。

DPPⅣは、このGLP-1を加水分解し、不活性化するとともに、GLP-1のアンタゴニストとして作用するペプチドを生じさせる。

DPPⅣの酵素活性を阻害する物質は、その阻害作用を介して内在性GLP-1の作用を高めることにより、経口グルコース負荷に対するインスリン分泌応答を高め、損なわれた耐糖能(impaired glucose tolerance)を改善する。

【0004】

このため、DPPⅣ阻害薬は、糖尿病(特に2型糖尿病)等の予防・治療に有用であると考

【0001】

[Technological Field of Invention]

this invention regards pharmaceutical composition.

【0002】

[Prior Art]

di peptidyl peptidase IV (DPPIV) from N terminal of polypeptide chain dipeptide of Xaa-Pro or Xaa-Ala (Xaa is good any amino acid) is 1 kind of serine protease which hydrolysis is done in the specific.

【0003】

With in-vivo of DPPIV (Also CD 26 is named) there is various report concerning the relationship with role, disorder.

(Holst and others, Diabetes, Vol.47, 16th 63- 1670page, 1998; augustyns and others and current medicinal Chemistry, Volume 6, third 11- 327page, 1999; meester and others and Immunol. Today, Vol. 20, third 67- 375page, 1999; fleicher and others and Immunol. Today and Vol.15, 18th 0-184page, 1994) GLP- 1 (glucagon way peptide 1) mainly in glucose dependent amplifying is done with peptide hormone which possesses function which, from small intestine bottom secretion is done insulin secretion after food mainly and operates with pancreas.

In addition, there is also report which suggests that GLP- 1 has the feeding inhibition.

As this GLP- 1 hydrolysis it does DPPIV, inactivation does, peptide which operates as antagonist of GLP- 1 is made to cause.

substance which enzyme activity of DPPIV inhibition is done, through the inhibition, raises insulin secretion response for oral glucose load, by raising action of intrinsic GLP- 1, improves glucose tolerance (IMPAIRED GLUCOSE TOLERANCE) which is impaired.

【0004】

Because of this, DPPIV inhibitor, is thought that it is useful in diabetes (Especially type 2 diabetes) or other prevention

えられている。

また、損なわれた耐糖能によって誘発もしくは増悪されるその他の疾患（過血糖（例えば、食後の過血糖）、高インスリン血症、糖尿病合併症（例えば、腎障害、神経障害）、脂質代謝異常、肥満等）の予防・治療における効果が期待されている。

さらに、GLP-1の摂食抑制作用を増強することにより改善が見込まれる疾患（過食、肥満等）の予防・治療における効果も期待される。

#### 【0005】

また、T細胞表面などに存在するDPPIV (CD 26)は、免疫系細胞においてはT細胞の活性化にともなって発現が誘導され、T細胞の活性化と増殖に重要な役割をはたしている。

このDPPIV (CD 26)を抗体や阻害物質によってブロックするとT細胞の活性化が抑制されることが知られている。

また、コラーゲン代謝異常や免疫異常疾患において本酵素と病態との関連性に興味もたれている。

たとえば、リウマチ患者においては末梢血T細胞のDPPIV (CD 26)陽性率が上昇しており、腎炎患者尿中には高いDPPIV活性が検出されている。

さらに、DPPIV (CD 26)は、HIVのリンパ細胞への進入にも重要な役割を担うと考えられている。

#### 【0006】

このため、DPPIV (CD 26)を阻害する物質は、自己免疫疾患（例えば、関節炎、慢性関節リウマチ）、骨粗鬆症、後天性免疫不全症候群(AIDS)、移植臓器・組織の拒絶反応などに対しても予防または治療効果が期待されている。

#### 【0007】

一方、DPPIV阻害作用を有する化合物として、国際公開特許WO 98 / 19998及びWO 00 / 34241には、DPPIV阻害作用を有する2-シアノピロリジン誘導体が記載されている。

#### 【0008】

and treatment .

In addition, with glucose tolerance which is impaired inducement or the increase badness \*\* effect in prevention and treatment of other disorder {It passes, blood glucose (After for example food it passes, blood glucose ), hyperinsulinemia , diabetes complication (for example kidney disorder , nerve disorder ), lipid metabolism fault , obesity etc} is expected.

Furthermore, also effect in prevention and treatment of disorder (It passes, food and obesity etc) where improvement is anticipated by reinforcing feeding inhibition of GLP-1 is expected.

#### 【0005】

In addition, as for DPPIV (CD 26) which exists in T cell surface etc, revelation is induced attendant upon activation of T cell regarding immune system cell , carries out important role in activation and multiplication of T cell .

When this DPPIV (CD 26) block is done with antibody and inhibitor , it is known that activation of T cell is controlled.

In addition, interest leans in relationship of this enzyme and disease in collagen metabolism fault and immunological abnormality disorder .

DPPIV (CD 26) positive ratio of peripheral blood T cell rises regarding for example rheumatism patient , high DPPIV activity is detected in nephritis patient urine .

Furthermore, DPPIV (CD 26) , is thought that important role is borne even in penetration to lymphocyte of HIV.

#### 【0006】

Because of this , inhibition is done as for substance which, prevention or treatment effect has been expected DPPIV (CD 26) autoimmune disease (for example arthritis , chronic rheumatoid arthritis ), osteoporosis , acquired immunodeficiency syndrome (AIDS), vis-a-vis rejection reaction etc of transplanted organ \*tissue .

#### 【0007】

On one hand, 2-cyano pyrrolidine derivative where it possesses DPPIV inhibition are stated in Published PCT Application WO 98/19998 and WO 00/34241 as compound which possesses DPPIV inhibition .

#### 【0008】

## 【発明が解決しようとする課題】

本発明は、優れたDPPIV阻害作用を有する新規脂肪族含窒素五員環化合物を有効成分としてなる医薬組成物を提供するものである。

【0009】

## 【課題を解決するための手段】

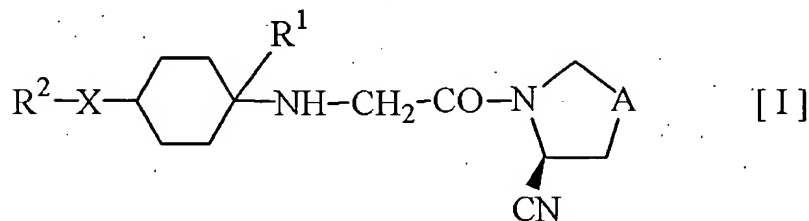
課題を解決するために本発明者等は、鋭意研究の結果、DPPIV阻害作用を有する新規な脂肪族含窒素五員環化合物を見出し、これを有効成分としてなる医薬組成物を創製して本発明を完成した。

【0010】

すなわち、本発明は、一般式[ I ]

【0011】

【化 3】



【0012】

(式中、Aは -CH(2)- 又は -S- を表し、R1は水素原子、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基又は低級アルコキシ低級アルキル基を表し、Xは -N(R3)-、-O-、又は -CO- を表し、R3は水素原子又は低級アルキル基を表し、R2は(1)置換されていてもよい環式基であって該環式基部分が(i)単環、二環もしくは三環式炭化水素基又は(ii)単環、二環もしくは三環式複素環基である基、又は(2)置換されていてもよいアミノ基を表す。)で示される脂肪族含窒素五員環化合物又はその薬理的に許容しうる塩を有効成分としてなる医薬組成物に関する。

【0013】

特に、下記部分構造

## [Problems to be Solved by the Invention]

this invention is something which offers pharmaceutical composition which becomes with the novel aliphatic nitrogen-containing five-membered ring compound which possesses DPPIV inhibition which is superior as active ingredient.

【0009】

## [Means to Solve the Problems]

this inventor etc result of diligent research, discovered novel aliphatic nitrogen-containing five-membered ring compound which possesses DPPIV inhibition in order to solve problem, new preparation doing pharmaceutical composition which becomes with this as active ingredient completed this invention.

【0010】

As for namely, this invention, General Formula [I]

【0011】

[Chemical Formula 3]

【0012】

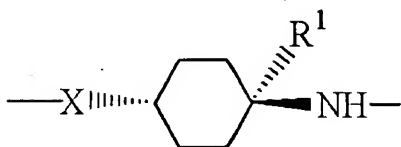
It regards pharmaceutical composition which becomes aliphatic nitrogen-containing five-membered ring compound which is shown with the(In Formula, A -CH(2)- or displays -S-, R1 displays the hydrogen atom, lower alkyl group, hydroxy lower alkyl group or lower alkoxy lower alkyl group, X -N(R3)-, displays -O- or -CO-, R3 displays hydrogen atom or lower alkyl group, as for R2 with (1) optionally substitutable cyclic group said cyclic group portion (I) monocycle, two ring or basis which is a tricyclic hydrocarbon group or (II) monocycle, two ring or a tricyclic heterocyclic group, Or (2) optionally substitutable amino group is displayed.) or with pharmacologically acceptable salt as active ingredient.

【0013】

Especially, below-mentioned partial structure

【0014】

[0014]



【化 4】

[Chemical Formula 4]

【0015】

[0015]

を有し、かつ、Xが -CO- である化合物、すなわち、一般式[I']

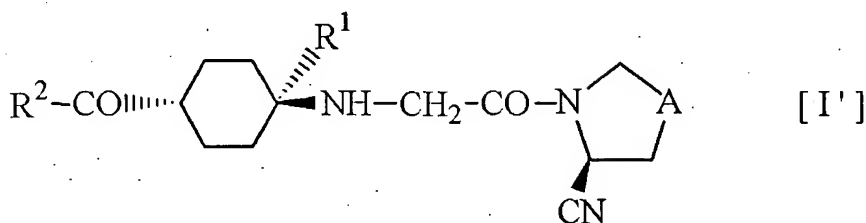
It possesses, at same time, compound, namely, General Formula where X is -CO- [I']

【0016】

[0016]

【化 5】

[Chemical Formula 5]



[ I ' ]

【0017】

[0017]

(式中、A、R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>は、前記と同一の意味を有する。)

(In Formula, A and R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> have same meaning as description above.)

で示される脂肪族含窒素五員環化合物又はその薬理的に許容しうる塩を有効成分とするなる医薬組成物に関する。

It regards pharmaceutical composition which becomes so aliphatic nitrogen-containing five-membered ring compound which is shown or with pharmacologically acceptable salt as active ingredient.

【0018】

[0018]

本発明の有効成分である化合物[I]には、不斉炭素に基づく光学異性体が存在しうるが、本発明の有効成分である化合物はこれらの光学異性体のいずれをも含み、また、その混合物をも含むものである。

optical isomer which is based on asymmetric carbon can exist in compound [I] which is a active ingredient of this invention, but as for compound which is a active ingredient of the this invention including in each case of these optical isomer, in addition, it is something which includes also mixture.

また、環式基の基準平面に対する置換基の相対位置に基づく異性体(シス体又はトランス体)が存在するが、本発明の有効成分である化合物はこれらの異性体のいずれをも含み、またそれらの混合物も含む。

In addition, isomer (cis isomer or trans isomer) which is based on relative position of substituent for standard flat surface of cyclic group exists, but, compound which is a active ingredient of the this invention includes including in each case of these isomer, in addition the mixture of those.

【0019】

[0019]

本発明において、低級アルキル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルホニル基、低級アルコキシ基、低級アルキルアミノ基としては、炭素数 1～6 の直鎖状または分岐鎖状のものが挙げられ、とりわけ炭素数 1～4 のものが挙げられる。

また、低級アルカノイル基、低級アルカノイルアミノ基としては、炭素数 2～7、とりわけ炭素数 2～5 の直鎖状または分岐鎖状のものが挙げられる。

低級シクロアルキル基、低級シクロアルケニル基としては、炭素数 3～8、とりわけ炭素数 3～6 のものが挙げられる。

低級アルキレン基としては、炭素数 1～6、とりわけ炭素数 1～4 の直鎖状または分岐鎖状のものが挙げられる。

低級アルケニル基、低級アルケニレン基としては、炭素数 2～7、とりわけ炭素数 2～5 のものが挙げられる。

さらに、ハロゲン原子としては、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素が挙げられる。

【0020】

#### 【発明の実施の形態】

本発明の有効成分である化合物[ I ]において、R 3 で表される水素原子又は低級アルキル基の具体例としては、例えば水素原子およびメチル基などがあげられる。

このうち水素原子がより好ましい。

【0021】

本発明の有効成分である化合物[ I ]において、R 1 で表される[水素原子、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基又は低級アルコキシ低級アルキル基]の具体例としては、例えば、水素原子、メチル基、ヒドロキシメチル基およびメトキシメチル基などが挙げられる。

このうち、水素原子が好ましい。

【0022】

本発明の有効成分である化合物[ I ]において、R 2 で表される[置換されていてもよい環式基]の環式基部分としては、

( i )

Regarding to this invention, you can list those of carbon number 1 to 6 straight chain or branched chain as lower alkyl group, lower alkyl thio group, lower alkyl sulfonyl group, lower alkoxy group, lower alkyl amino group, can list carbon number 1 to 4 ones especially.

In addition, carbon number 2~7, you can list those of carbon number 2 to 5 straight chain or branched chain especially as lower alkanoyl group, lower alkanoyl amino group.

As lower cycloalkyl group, lower cycloalkenyl group, carbon number 3~8, you can list carbon number 3 to 6 ones especially.

As lower alkylene group, carbon number 1~6, you can list those of carbon number 1 to 4 straight chain or branched chain especially.

As lower alkenyl group, lower alkenylene group, carbon number 2~7, you can list carbon number 2 to 5 ones especially.

Furthermore, you can list fluorine, chlorine, bromine or iodine as halogen atom.

【0020】

#### [Embodiment of the Invention]

You can list for example hydrogen atom and methyl group etc as embodiment of hydrogen atom or lower alkyl group which is displayed with R3 in compound [I] which is a active ingredient of the this invention.

hydrogen atom inside this is more desirable.

【0021】

You can list for example hydrogen atom, methyl group, hydroxymethyl group and methoxymethyl group etc as embodiment of [hydrogen atom, lower alkyl group, hydroxy lower alkyl group or lower alkoxy lower alkyl group] which is displayed with R1 in compound [I] which is a active ingredient of the this invention.

Inside this, hydrogen atom is desirable.

【0022】

As cyclic group portion of [optionally substitutable cyclic group] which is displayed with R2 in compound [I] which is a active ingredient of this invention,

(I)

単環、二環もしくは三環式炭化水素基及び

( i i )

単環、二環もしくは三環式複素環基が挙げられる。

【0023】

かかる単環、二環もしくは三環式炭化水素基としては、一部又は全部が飽和していてもよい、炭素数 3 ~ 15 のものが挙げられる。

【0024】

単環式炭化水素基としては、炭素数 3 ~ 7 のものが挙げられ、具体的には、フェニル基、シクロヘキシル基、シクロペンチル基、シクロプロピル基、シクロプロピル基、などが挙げられる。

【0025】

二環式炭化水素基としては、炭素数 9 ~ 11 のものが挙げられ、具体的には、インダニル基、インデニル基、ナフチル基、テトラヒドロナフチル基、およびこれらの一部又は全部が飽和している環式基などが挙げられる。

【0026】

三環式炭化水素基としては、炭素数 12 ~ 15 のものが好ましく、具体的には、フルオレニル基、アントリル基、フェナントリル基、およびこれらの一部又は全部が飽和している環式基などが挙げられる。

【0027】

単環、二環もしくは三環式複素環基としては、例えば、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる 1 ~ 4 個の異項原子を含み、その一部又は全部が飽和していてもよい、単環、二環もしくは三環式の複素環基が挙げられる。

【0028】

単環式複素環基としては、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる 1 ~ 4 個の異項原子を含む複素環基であって、飽和又は不飽和の 5 ~ 7 員環からなる複素環基が挙げられ、具体的には、ピロリジニル基、イミダゾリジニル基、ピラゾリジニル基、オキサゾリジニル基、チオラニル基、ピロリニル基、イミダゾリニル基、ピラゾリニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、フリル基、オキサゾ

monocycle, two ring or tricyclic hydrocarbon group and

(II)

You can list monocycle, two ring or tricyclic heterocyclic group.

【0023】

As this monocycle, two ring or tricyclic hydrocarbon group, one part or all has been allowed to have done saturated, you can list carbon number 3 to 15 ones.

【0024】

As monocyclic hydrocarbon group, you can list carbon number 3 to 7 ones, concretely, can list phenyl group, cyclohexyl group, cyclopentyl group, cyclobutyl group, cyclopropyl group, etc.

【0025】

As bicyclic hydrocarbon group, you can list those of carbon number 9~11, concretely, indanyl group, indenyl group, naphthyl group, tetrahydro naphthyl group, and cyclic group etc which saturated has been done you can list these one part or all.

【0026】

As tricyclic hydrocarbon group, those of carbon number 12~15 are desirable, concretely, fluorenyl group, anthryl group, phenanthryl group, and cyclic group etc which saturated has been done can list these one part or all.

【0027】

As monocycle, two ring or tricyclic heterocyclic group, including strange section atom 1 - 4 it is chosen from for example nitrogen atom, oxygen atom and sulfur atom, one part or all has been allowed to have done saturated, you can list monocycle, two ring or heterocyclic group of tricyclic.

【0028】

As monocyclic heterocyclic group, with heterocyclic group which includes strange section atom 1 - 4 it is chosen from nitrogen atom, oxygen atom and sulfur atom, you can list heterocyclic group which consists of saturated or unsaturated 5~7-member ring, concretely, pyrrolidinyl group, imidazolidinyl group, pyrazolidinyl group, oxolanil group, thiolanyl basis, pyrrolinyl group, imidazolynil group, pyrazolinyl group, pyrrolyl group, imidazolyl group, pyrazolyl group, triazolyl group, tetrazolyl group, furyl group, oxazolyl group, isooxazolyl group, oxadiazolyl

リル基、イソオキサゾリル基、オキサジアゾリル基、チエニル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、チアジアゾリル基、ピペリジル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、ピラニル基、テトラヒドロピリジル基、ジヒドロピリダジニル基、パーヒドロアゼピニル基、パーヒドロチアゼピニル基、およびこれらの一部又は全部が飽和している環式基などが挙げられる。

## 【0029】

二環式複素環基としては、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1～3個の異項原子を含む複素環基であって、飽和又は不飽和の5～7員環が2個縮合してなる複素環基が挙げられ、具体的には、インドリル基、イソインドリル基、インドリル基、インダゾリル基、イソインドリル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾキサゾリル基、ベンゾジオキサニル基、ベンゾチエニル基、ベンゾフリル基、チエノピリジル基、チアゾピリジル基、ピロピリジル基、ジヒドロピロピリジル基、キノリル基、イソキノリル基、キノキサリニル基、キナゾリニル基、フタラジニル基、シンノリニル基、クロマニル基、イソクロマニル基、ナフチリジニル基、およびこれらの一部又は全部が飽和している環式基などが挙げられる。

## 【0030】

三環式複素環基としては、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1～4個の異項原子を含む複素環基であって、飽和又は不飽和の5～7員環が3個縮合してなる複素環基が挙げられ、具体的には、ベンゾオキサノピリミジニル基、 $\beta$ -カルボリニル基、カルバゾリル基、フェノチアジニル基、フェノキサジニル基、およびこれらの一部又は全部が飽和している環式基などが挙げられる。

## 【0031】

これら環式基(単環、二環もしくは三環式炭化水素基または単環、二環もしくは三環式複素環基)のうち、[(i)]炭素数3～7の単環式炭化水素基、

( i i )

炭素数9～11の二環式炭化水素基、

group, thienyl group, thiazolyl group, isothiazolyl group, thiadiazolyl group, bipyridyl group, piperazinyl group, morpholinyl group, thiomorpholinyl group, pyridyl group, pyrimidinyl group, pyridazinyl group, pyridazinyl group, pyranyl group, tetrahydro pyridyl group, dihydro pyridazinyl group, perhydroazepinyl group, perhydro thiazepinyl group, and cyclic group etc which saturated has been done you can list these one part or all .

## 【0029】

As bicyclic heterocyclic group, with heterocyclic group which includes strange section atom 1-3 it is chosen from nitrogen atom, oxygen atom and sulfur atom, saturated or unsaturated 5-7-member ring condensing, 2you can list heterocyclic group which becomes, concretely, indolyl group, isoindolyl group, indolyl group, indazolyl group, iso indolyl group, benzimidazolyl group, benzo thiazolyl group, benzoxazolyl group, benzo dioxolanyl group, benzo thienyl group, benzo furyl group, thieno pyridyl group, thiazolo pyridyl group, pyrrolo pyridyl group, dihydro pyrrolo pyridyl group, quinolyl group, isoquinolyl group, quinoxaliny basis, the quinazolinyl group, phthalazinyl group, cinnolinyl group, chromanyl group, iso chromanyl group, naphthyridinyl group, and cyclic group etc which saturated has been done you can listthese one part or all .

## 【0030】

As tricyclic heterocyclic group, with heterocyclic group which includes strange section atom 1-4 it is chosen from nitrogen atom, oxygen atom and sulfur atom, saturated or unsaturated 5-7-member ring condensing, 3you can list heterocyclic group which becomes, concretely, [benzookisoranopirimijiniru] basis, the;be-carbolinyl basis, carbozolyl group, phenothiazinyl basis, phenoxazinyl basis, and cyclic group etc which the saturated has been done you can list these one part or all .

## 【0031】

(I) carbon number 3 to 7 monocyclic hydrocarbon group, Among these cyclic group (monocycle, two ring or tricyclic hydrocarbon group or monocycle, two ring or tricyclic heterocyclic group),

(II)

bicyclic hydrocarbon group, of carbon number 9-11

( i i i )

窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる 1 ~ 4 個の異項原子を含む単環式複素環基、または

( i v )

窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる 1 ~ 3 個の異項原子を含み、5 ~ 7 員環が 2 個縮合してなる二環式複素環基]

が好ましく、かかる基の具体例としては、

[フェニル基、シクロヘキシル基、シクロペンチル基、シクロブチル基、シクロプロピル基、インダニル基、インデニル基、ナフチル基、テトラヒドロナフチル基、ピロリジニル基、イミダゾリジニル基、ピラゾリジニル基、オキサニル基、チオラニル基、ピロリニル基、イミダゾリニル基、ピラゾリニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、フリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、オキサジアゾリル基、チエニル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、チアジアゾリル基、ピベリジニル基、ピベラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、ピリジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、ピラニル基、テトラヒドロピリジニル基、ジヒドロピリダジニル基、パーヒドロアゼピニル基、パーヒドロチアゼピニル基、インドリニル基、イソインドリニル基、インドリル基、インダゾリル基、イソインドリル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾキサゾリル基、ベンゾジオキサニル基、ベンゾチエニル基、ベンゾフリル基、チエノピリジニル基、チアゾピリジニル基、ピロピリジニル基、ジヒドロピロピリジニル基、キノリル基、イソキノリル基、キノキサリニル基、キナゾリニル基、フタラジニル基、シンノリニル基、クロマニル基、イソクロマニル基、ナフチリジニル基、およびこれらの一部又は全部が飽和している環式基など]が挙げられる。

【0032】

このうち、より好ましい具体例としては、[フェニル基、シクロヘキシル基、ピロリジニル基、テトラゾリル基、フリル基、チエニル基、チアゾリル基、ピベリジニル基、ピベラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、ピリジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、パーヒドロアゼピニル基、

(III)

monocyclic heterocyclic group, which includes strange section atom 1 - 4 it is chosen from nitrogen atom, oxygen atom and sulfur atom or

(IV)

Including strange section atom of 1 - 3 it is chosen from the nitrogen atom, oxygen atom and sulfur atom, 5 - 7 -member ring condensing, 2 bicyclic heterocyclic group ] which becomes

To be desirable, as embodiment of this basis,

You can list [phenyl group, cyclo hexyl group, cyclopentyl group, cyclobutyl group, cyclopropyl group, indanyl group, indenyl group, naphthyl group, tetrahydro naphthyl group, pyrrolidinyl group, imidazolidinyl group, pyrazolidinyl group, oxolanyl group, thiolanyl basis and pyrrolinyl group, imidazolynyl group, pyrazolynyl group, pyrrolyl group, imidazolyl group, pyrazolyl group, triazolyl group, tetrazolyl group, furyl group, oxazolyl group, isooxazolyl group, oxadiazolyl group, thienyl group, thiazolyl group, isothiazolyl group, thiadiazolyl group, bipyridyl group, piperazinyl group, morpholinyl group, thiomorpholinyl group, pyridyl group, pyrimidinyl group, pyridazinyl group, pyridazinyl group, pyranyl group, tetrahydro pyridyl group, dihydro pyridazinyl group, perhydroazepinyl group, perhydro thiazepinyl group, indolinyl group, isoindolinyl group, indolyl group, indazolyl group, iso indolyl group, benzimidazolyl group, benzo thiazolyl group, benzoxazolyl group, benzo dioxolanyl group, benzo thienyl group, benzo furyl group, thieno pyridyl group, thiazolo pyridyl group, pyrrolo pyridyl group, dihydro pyrrolo pyridyl group, quinolyl group, isoquinolyl group, quinoxalynyl basis, quinazolinyl group, phthalazinyl group, cinnolinyl group, chromanyl group, iso chromanyl group, naphthyridinyl group, and these one part or all saturated has been done such as cyclic group which ].

【0032】

Inside this, as a more desirable embodiment, you can list [phenyl group, cyclo hexyl group, pyrrolidinyl group, tetrazolyl group, furyl group, thienyl group, thiazolyl group, bipyridyl group, piperazinyl group, morpholinyl group, thiomorpholinyl group, pyridyl group, pyrimidinyl group, pyridazinyl group, pyridazinyl group, perhydroazepinyl group, indolinyl group, isoindolinyl

インドリニル基、イソインドリニル基、ベンゾチエニル基、チエノピリジニル基、ピロロピリジニル基、ジヒドロピロロピリジニル基、キノリル基、イソキノリル基、キノキサリニル基、およびこれらの一部又は全部が飽和している環式基など]が挙げられ、さらに好ましい具体例としては、[ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、ピリジニル基、ピリミジニル基、インドリニル基、イソインドリニル基、ピロロピリジニル基、ジヒドロピロロピリジニル基、およびこれらの一部又は全部が飽和している環式基など]が挙げられる。

## 【0033】

また、このうち、とりわけ好ましい具体例としては、[1-ピロリジニル基、1-ピペリジニル基、1-ピペラジニル基、4-モルホリニル基、4-チオモルホリニル基、2-ピリジニル基、2-ピリミジニル基、2-イソインドリニル基、1-インドリニル基および2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-2-イル基等]が挙げられる。

## 【0034】

R2で表される[置換されていてもよい環式基(単環、二環もしくは三環式炭化水素基または単環、二環もしくは三環式複素環基)]は、非置換のものであってもよいが、同一又は異なる1~3個の置換基を有していてもよい。

該環式基における置換基は、特に限定されないが、具体的には、例えば下記[A群置換基]から選択される置換基が挙げられ、そのうち、[A'群置換基]がより好ましい。

## 【0035】

本発明の有効成分である化合物[1]において、R2で表される[置換されていてもよいアミノ基]は、非置換のものであってもよいが、同一又は異なる1~2個の置換基を有するアミノ基(モノもしくはジ置換アミノ基)であってもよい。

該アミノ基における置換基は、特に限定されないが、具体的には、例えば下記[B群置換基]から選択される置換基が挙げられ、そのうち、[B'群置換基]がより好ましい。

## 【0036】

R2で表される[置換されていてもよいアミノ基]としては、置換されたアミノ基(モノもしくはジ置換アミノ基)が好ましく、より具体

group, benzo thienyl group, thieno pyridyl group, pyrrolo pyridyl group, dihydro pyrrolo pyridyl group, quinolyl group, isoquinolyl group, quinoxaliny basis, and these one part or all saturated has been done such as cyclic group which ], you can list [pyrrolidinyl group, bipyridyl group, piperazinyl group, morpholinyl group, thiomorpholinyl group, pyridyl group, pyrimidinyl group, indolinyl group, isoindolinyl group, pyrrolo pyridyl group, dihydro pyrrolo pyridyl group, and these one part or all saturated has been done such as cyclic group which ] furthermore as desirable embodiment.

## 【0033】

In addition, you can list [1-pyrrolidinyl group, 1-bipyridyl group, 1-piperazinyl group, 4-morpholinyl group, 4-thiomorpholinyl group, 2-pyridyl group, 2-pyrimidinyl group, 2-isoindolinyl group, 1-indolinyl group and 2 and 3-di hydro \*1 H-pyrrolo [3 and 4 -B] pyridine -2-yl group etc] inside this, as especially desirable embodiment.

## 【0034】

[optionally substitutable cyclic group (monocycle, two ring or tricyclic hydrocarbon group or monocycle, two ring or tricyclic heterocyclic group)] which is displayed with R2 is good even with unsubstituted ones, but optionally substituted of identical or different 1~3

substituent in said cyclic group is not limited especially. You can list substituent which concretely, is selected from for example below-mentioned [Group A substituent], among those, [A' group substituent] is more desirable.

## 【0035】

[optionally substitutable amino group] which is displayed with R2 in compound [1] which is a active ingredient of this invention, is good even with unsubstituted ones, but it is good even with amino group (mono or di substituted amino group) which possesses substituent of identical or different 1~2.

substituent in said amino group is not limited especially. You can list substituent which concretely, is selected from for example below-mentioned [Group B substituent], [B' group substituent] among those is more desirable.

## 【0036】

It is displayed with R2, amino group (mono or di substituted amino group) which is substituted [optionally substitutable amino group] as, is desirable, concretely, [lower alkyl group

的には、[低級アルキル基(メチル基、エチル基、イソプロピル基、ブチル基など)、低級シクロアルキル基、低級アルコキシ置換低級アルキル基、ピリミジニル基、チアゾリル基およびチアジアゾリル基からなる群から選択される同一又は異なる1~2個の置換基で置換されたアミノ基]が好ましい。

このうち、[(i)低級アルキル基(メチル基、エチル基、イソプロピル基、ブチル基など)、低級シクロアルキル基および低級アルコキシ置換低級アルキル基から選択される同一又は異なる置換基で置換されたアミノ基；または

(ii)

ピリミジニル基、チアゾリル基およびチアジアゾリル基から選択される置換基でモノ置換されたアミノ基]がより好ましく、

[低級アルキル基(メチル基、エチル基、イソプロピル基、ブチル基など)、低級シクロアルキル基および低級アルコキシ置換低級アルキル基から選択される同一又は異なる置換基でジ置換されたアミノ基]がとりわけ好ましい。

【0037】

----- A 群置換基：

-----

A 群置換基としては、以下のものが挙げられる：ハロゲン原子(Cl、F、Br等)；シアノ基；ニトロ基；オキシ基；ヒドロキシ基；カルボキシ基；オキシジル基；アミノ基；カルバモイル基；アミノスルホニル基；低級アルキル基；低級アルコキシ基；低級アルカノイル基；低級アルコキシカルボニル基；低級アルコキシ置換低級アルカノイル基；低級アルコキシカルボニル置換低級アルコキシ基；低級アルコキシカルボニル置換低級アルコキシカルボニル基；低級アルキルチオ基；低級アルキルスルホニル基；ジ低級アルキルアミノ置換低級アルコキシ基；ジ低級アルキルアミノカルボニルオキシ基；アミノ基、カルバモイル基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、カルボキシ基、低級アルコキシ基、およびモノもしくはジ置換アミノ基から選択される基で置換された低級アルキル基〔置換アミノ基部分における置換基はいずれも特に限定されないが、具体的には例えば後記C群の置換基があげられる。〕モノもしくはジ置換アミノ基およびモノもしくはジ置換カルバモイル基〔置換アミノ基又は置換カルバモイル基にお

(Such as methyl group, ethyl group, isopropyl group, butyl group), amino group which is substituted with substituent of the identical or different 1~2 which is selected from group which consists of lower cycloalkyl group, lower alkoxy-substituted lower alkyl group, pyrimidinyl group, thiazolyl group and thiadiazolyl group] is more desirable.

(I) lower alkyl group (Such as methyl group, ethyl group, isopropyl group, butyl group), with identical or different substituent which is selected from lower cycloalkyl group and lower alkoxy-substituted lower alkyl group disubstituted amino group; which is done or inside this,

(II)

amino group] which monosubstituted is done is more desirable with substituent which is selected from pyrimidinyl group, thiazolyl group and thiadiazolyl group,

[lower alkyl group (Such as methyl group, ethyl group, isopropyl group, butyl group), with identical or different substituent which is selected from lower cycloalkyl group and the lower alkoxy-substituted lower alkyl group disubstituted amino group which is done] is desirable especially.

【0037】

----Group A substituent :

-----

substituent in substitution lower cycloalkyl group portion, substituted phenyl group portion, substitution lower cycloalkenyl group portion, substitution bicyclic heterocyclic group portion, or substitution monocyclic 5~6-member heterocyclic group portion is limited none especially. Concretely for example halogen atom (Cl, F and Br etc), you can list cyano group, nitro group, oxo group, and substituent etc of postscript Group C substituent. In addition you can list monocyclic 5~6-member heterocyclic group which includes strange section atom 1 - 2 it is chosen from nitrogen atom, oxygen atom and sulfur atom as monocyclic 5~6-member heterocyclic group portion, concretely, can list bipyridyl group, piperazinyl group, morpholinyl group, pyridyl group, pyrimidinyl group, pyridazinyl group, pyridazinyl group, pyrrolidinyl group, imidazolidinyl group, pyrazolidinyl group, pyrrolyl group, imidazolyl group, pyrazolyl group, thiazolyl group, thiadiazolyl group and thienyl group etc. As Group A substituent, you can list those below: halogen atom (Cl, F and Br etc); cyano group; nitro group; oxo group; hydroxyl group; carboxyl; oxy; amino group; lower alkyl group {substituent in substituted amino group portion is limited none especially. It can increase substituent of for example postscript Group C concretely.} mono or di

ける置換基はいずれも特に限定されないが、具体的には例えば後記C群の置換基があげられる。)置換もしくは非置換低級シクロアルキル基、置換もしくは非置換低級シクロアルキル-CO-、置換もしくは非置換低級シクロアルキル-低級アルキル基、置換もしくは非置換フェニル基、置換もしくは非置換フェニル-O-、置換もしくは非置換フェニル-CO-、置換もしくは非置換フェニル-低級アルキル基、置換もしくは非置換フェニル-O-低級アルキル基、置換もしくは非置換フェニルスルホニル基、置換もしくは非置換フェニル低級アルコキシ基、置換もしくは非置換フェニル低級アルコシカルボニル基、置換もしくは非置換低級シクロアルケニル基(シクロブテニル基等)、置換もしくは非置換二環式複素環基、置換もしくは非置換単環式5~6員複素環基、置換もしくは非置換単環式5~6員複素環基-O-、置換もしくは非置換単環式5~6員複素環基-CO-、置換もしくは非置換単環式5~6員複素環基-CO-低級アルキル基および置換もしくは非置換単環式5~6員複素環基-低級アルキル基(置換低級シクロアルキル基部分、置換フェニル基部分、置換低級シクロアルケニル基部分、置換二環式複素環基部分、又は置換単環式5~6員複素環基部分における置換基は、いずれも特に限定されないが、具体的には例えば、ハロゲン原子(Cl、F、Br等)、シアノ基、ニトロ基、オキソ基、および後記C群置換基の置換基などがあげられる。また単環式5~6員複素環基部分としては、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1~2個の異項原子を含む単環式5~6員複素環基が挙げられ、具体的には、ピペリジル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、ピロリジニル基、イミダゾリジニル基、ピラゾリジニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、チアゾリル基、チアジャゾリル基およびチエニル基等が挙げられる。

また、二環式複素環基部分としては、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1~3個の異項原子を含み5~6員環が2個縮合してなる二環式複素環基が挙げられ、具体的にはイソインドリニル基、インドリニル基などが挙げられる。

〕。

【0038】

substituted amino group and mono or di substituted carbamoyl group {substituent in substituted amino group or substituted carbamoyl group is limited none especially. It can increase substituent of for example postscript Group C concretely. } substitution or unsubstituted lower cycloalkyl group, substitution or unsubstituted lower cycloalkyl-CO-, substitution or unsubstituted lower cycloalkyl-lower alkyl group, substitution or unsubstituted phenyl group, substitution or unsubstituted phenyl-O-, substitution or unsubstituted phenyl-CO- which are substituted with basis which is selected from amino group; carbamoyl group; amino sulfonyl group; lower alkyl group; lower alkoxy group; lower alkanoyl group; lower alkoxy carbonyl group; lower alkoxy-substituted lower alkanoyl group; lower alkoxy carbonyl substitution lower alkoxy group; lower alkoxy carbonyl substitution lower alkoxy carbonyl group; lower alkyl thio group; lower alkyl sulfonyl group; di lower alkyl amino substitution lower alkoxy group; di lower alkyl amino carbonyl oxy group; amino group, carbamoyl group, halogen atom, hydroxyl group, carboxyl, lower alkoxy group, and mono or di substituted amino group, Substitution or unsubstituted phenyl-lower alkyl group, substitution or unsubstituted phenyl-O-lower alkyl group, substitution or unsubstituted phenyl sulfonyl group, substitution or unsubstituted phenyl lower alkoxy group, substitution or unsubstituted phenyl lower alkoxy carbonyl group, substitution or unsubstituted lower cycloalkenyl group (cyclobutenyl group etc), substitution or unsubstituted bicyclic heterocyclic group, substitution or unsubstituted monocyclic 5~6-member heterocyclic group, substitution or unsubstituted monocyclic 5~6-member heterocyclic group-O-, substitution or unsubstituted monocyclic 5~6-member heterocyclic group-CO-, Substitution or unsubstituted monocyclic 5~6-member heterocyclic group-CO-lower alkyl group and substitution or unsubstituted monocyclic 5~6-member heterocyclic group-lower alkyl group

In addition, strange section atom of 1-3 it is chosen from the nitrogen atom, oxygen atom and sulfur atom as bicyclic heterocyclic group portion, is included and 5-6-member ring condense and 2 can list bicyclic heterocyclic group which becomes, can list isoindoliny group, indoliny group etc concretely.

〕。

【0038】

--- A'群置換基(とりわけ好ましいA群置換基): --- より好ましいA群置換基として、以下のものが挙げられる: ハロゲン原子(CI等); シアノ基; ニトロ基; オキソ基; カルバモイル基; 低級アルキル基; 低級アルコキシ基; 低級アルカノイル基; 低級アルコシカルボニル基; 低級アルコキシ置換低級アルキル基、モノもしくはジ置換アミノ基(低級シクロアルキルカルボニル置換アミノ基など)、モノもしくはジ置換カルバモイル基(フェニル置換カルバモイル基など)、低級シクロアルキル - CO -、置換もしくは非置換フェニル基(フェニル基、ハロフェニル基など)、置換もしくは非置換フェニル - 低級アルキル基(フェニル低級アルキル基、ハロフェニル低級アルキル基など)、置換もしくは非置換単環式5~6員複素環基(チエニル基など)、置換もしくは非置換単環式5~6員複素環基 - O - (ピリミジニルオキシ基、ハロピリミジニルオキシ基など)、置換もしくは非置換単環式5~6員複素環基 - CO - (ピリジニルカルボニル基、チエニルカルボニル基など)(上記において各単環式5~6員複素環基部分として、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1~2個の異項原子を含む単環式5~6員複素環基が挙げられ、具体的には、ピリジニル基、ピリミジニル基、チエニル基等が挙げられる。)

[0039]

--- B群置換基: --- B群置換基として、以下のものが挙げられる: 低級アルキル基; 低級アルコキシ置換低級アルキル基; 低級アルコシカルボニル置換低級アルキル基; ヒドロキシ低級アルキル基; カルボキシ低級アルキル基; 置換もしくは非置換低級シクロアルキル基; 置換もしくは非置換低級シクロアルキル - 低級アルキル基、置換もしくは非置換フェニル基、置換もしくは非置換フェニル - 低級アルキル基、置換もしくは非置換二環式炭化水素基、置換もしくは非置換単環式5~6員複素環基、置換もしくは非置換単環式5~6員複素環基 - 低級アルキル基、および置換もしくは非置換二環式複素環基 - 低級アルキル基(置換低級シクロアルキル基部分、置換フェニル基部分、置換二環式炭化水素基部分、置換単環式5~6員複素環基部分、又は置換二環式複素環基部分における置換基は、いずれも特に限定されないが、具体的には例えば後記C群置換基の置換基があげられる。二環式炭化水素基部分としては、

You can list those below, ---A' group substituent (Especially desirable Group A substituent) as Group A substituent which is more desirable than:-----; halogen atom (Cl etc); cyano group; nitro group; oxo group; carbamoyl group; lower alkyl group; lower alkoxy group; lower alkanoyl group; lower alkoxy carbonyl group; lower alkoxy-substituted lower alkyl group, mono or di substituted amino group (Such as lower cycloalkyl carbonyl substituted amino group), mono or di substituted carbamoyl group (Such as phenyl substituted carbamoyl group), lower cycloalkyl - CO-, substitution or unsubstituted phenyl group (Such as phenyl group, halophenyl group), substitution or unsubstituted phenyl - lower alkyl group (Such as phenyl lower alkyl group, halophenyl lower alkyl group), substitution or unsubstituted monocyclic 5~6-member heterocyclic group (Such as thienyl group), substitution or unsubstituted monocyclic 5~6-member heterocyclic group - O- (Such as pyrimidinyl group, halopyrimidinyl group), substitution or unsubstituted monocyclic 5~6-member heterocyclic group - CO- (Such as pyridyl carbonyl group, thienyl carbonyl group) (In description above as each monocyclic 5~6-member heterocyclic group portion, you can list monocyclic 5~6-member heterocyclic group which includes strange section atom 1 - 2 it is chosen from nitrogen atom, oxygen atom and sulfur atom concretely, can list pyridyl group, pyrimidinyl group, thienyl group etc.)

[0039]

substituent in substitution lower cycloalkyl group portion, substituted phenyl group portion, substitution bicyclic hydrocarbon group portion, substitution monocyclic 5~6-member heterocyclic group portion, or substitution bicyclic heterocyclic group portion is limited none especially. It can increase substituent of for example postscript Group C substituent concretely. As bicyclic hydrocarbon group portion, you can list bicyclic hydrocarbon group of carbon number 9~11, can list for example indanyl group etc concretely. As -----Group B substituent:----- Group B substituent; lower alkyl group; lower alkoxy-substituted lower alkyl group; lower alkoxy carbonyl substituted lower alkyl group; hydroxy lower alkyl group; carboxy lower alkyl group; substitution or unsubstituted lower cycloalkyl group, substitution or unsubstituted lower cycloalkyl - lower alkyl group, substitution or unsubstituted phenyl group, substitution or unsubstituted phenyl - lower alkyl group, substitution or unsubstituted bicyclic hydrocarbon group, substitution or unsubstituted monocyclic 5~6-member heterocyclic group, substitution or unsubstituted monocyclic 5~6-member heterocyclic group - lower alkyl group, and substitution or unsubstituted bicyclic heterocyclic group -

炭素数 9 ~ 11 の二環式炭化水素基が挙げられ、具体的には例えばインダニル基等が挙げられる。

また、単環式 5 ~ 6 員複素環基部分としては、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる 1 ~ 2 個の異項原子を含む単環式 5 ~ 6 員複素環基が挙げられ、具体的には、ピペリジル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、ピリジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、ピロリジニル基、イミダゾリジニル基、ピラゾリジニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基およびチエニル基等が挙げられる。

また、二環式複素環基部分としては、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる 1 ~ 3 個の異項原子を含み飽和又は不飽和の 5 ~ 6 員環が 2 個縮合してなる複素環基が挙げられ、具体的には例えばベンゾジオキサニル基等が挙げられる。

).

#### 【0040】

----- B' 群置換基 (より好ましい B 群置換基): ----- より好ましい B 群置換基として、以下のものが挙げられる: 低級アルキル基 (メチル基、エチル基、イソプロピル基、ブチル基など)、低級シクロアルキル基、低級アルコキシ置換低級アルキル基、ピリミジニル基、チアゾリル基およびチアジアゾリル基。

とりわけ好ましい B 群置換基として、以下のものが挙げられる: R<sup>2</sup> がジ置換アミノ基である場合において、低級アルキル基 (メチル基、エチル基、イソプロピル基、ブチル基など)、低級シクロアルキル基、低級アルコキシ置換低級アルキル基; および R<sup>2</sup> がモノ置換アミノ基である場合において、ピリミジニル基、チアゾリル基およびチアジアゾリル基。

#### 【0041】

----- C 群置換基: -----

----- C 群置換基として、以下のものが挙げられる: 低級アルキル基; ヒドロキシ低級アルキル基; 低級アルカノイル基; 低級シクロアルキルカルボニル基; 低級アルコキシ基; 低級アルコキシカルボニル基; 低級アルキルスルホニル基; ジ低級アルキル置換カルバモイル基; ジ低級アル

lower alkyl group where you can list those below

In addition, you can list monocyclic 5~6-member heterocyclic group which includes strange section atom 1 - 2 it is chosen from nitrogen atom, oxygen atom and sulfur atom as monocyclic 5~6-member heterocyclic group portion, concretely, can list bipyridyl group, piperazinyl group, morpholinyl group, pyridyl group, pyrimidinyl group, pyridazinyl group, pyridazinyl group, pyrrolidinyl group, imidazolidinyl group, pyrazolidinyl group, pyrrolyl group, imidazolyl group, pyrazolyl group, thiazolyl group, thiadiazolyl group and thienyl group etc.

In addition, strange section atom 1 - 3 it is chosen from nitrogen atom, oxygen atom and sulfur atom as bicyclic heterocyclic group portion, is included and saturated or unsaturated 5~6-member ring condenses and 2 can list heterocyclic group which becomes, can list for example benzo dioxolanyl group etc concretely.

).

#### 【0040】

The: lower alkyl group where you can list those below -----B' group substituent (A more desirable Group B substituent) as Group B substituent which is more desirable than: -----, (Such as methyl group, ethyl group, isopropyl group, butyl group), lower cycloalkyl group, lower alkoxy-substituted lower alkyl group, pyrimidinyl group, thiazolyl group and thiadiazolyl group.

As especially desirable Group B substituent, when the: R<sup>2</sup> where, you can list those below is disubstituted amino group putting, when lower alkyl group (Such as methyl group, ethyl group, isopropyl group, butyl group), lower cycloalkyl group, lower alkoxy-substituted lower alkyl group; and the R<sup>2</sup> are monosubstituted amino group, putting, pyrimidinyl group, thiazolyl group and thiadiazolyl group.

#### 【0041】

substituent in substituted phenyl group portion, or substitution monocyclic 5~6-member heterocyclic group portion is limited none especially. Concretely for example halogen atom (Cl, F and Br etc), you can list cyano group, nitro group, oxo group, lower alkyl group, lower alkoxy group, lower alkanoyl group, and lower alkoxy carbonyl group etc. In addition you can list monocyclic 5~6-member heterocyclic group which includes strange section atom 1 - 2 it is chosen from nitrogen atom, oxygen atom and sulfur atom

キルアミノ置換低級アルカノイル基；および置換もしくは非置換フェニル基、置換もしくは非置換フェニル - O -、置換もしくは非置換フェニル - CO -、置換もしくは非置換フェニル低級アルカノイル基、置換もしくは非置換フェニル低級アルキル基、置換もしくは非置換単環式 5 ~ 6 員複素環基、置換もしくは非置換単環式 5 ~ 6 員複素環基 - O - (ピリジルオキシ基等)、置換もしくは非置換単環式 5 ~ 6 員複素環基 - CO - (ピリジカルボニル基等)および置換もしくは非置換単環式 5 ~ 6 員複素環基置換アミノ基(ピリジルアミノ基等) (置換フェニル基部分、又は置換単環式 5 ~ 6 員複素環基部分における置換基はいずれも特に限定されないが、具体的には例えば、ハロゲン原子(C l、F、B r 等)、シアノ基、ニトロ基、オキシ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルカノイル基、および低級アルコキシカルボニル基などが挙げられる。また単環式 5 ~ 6 員複素環基部分としては、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる 1 ~ 2 個の異項原子を含む単環式 5 ~ 6 員複素環基が挙げられ、具体的には、ピペリジル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、ピロリジニル基、イミダゾリジニル基、ピラゾリジニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基およびチエニル基等が挙げられる。

).

[0042]

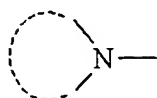
本発明の有効成分である化合物[ I ]において、X が - N(R 3) - 又は - O - であるときの R 2 としては、置換されていてもよい環式基であるものが好適な例として挙げられる。

[0043]

また、本発明の有効成分である化合物[ I ]において、X が - CO - であるときの R 2 としては、式

[0044]

[化 6]



as monocyclic 5~6-member heterocyclic group portion, concretely, can list bipyridyl group, piperazinyl group, morpholinyl group, pyridyl group, pyrimidinyl group, pyridazinyl group, pyridazinyl group, pyrrolidinyl group, imidazolidinyl group, pyrazolidinyl group, pyrrolyl group, imidazolyl group, pyrazolyl group, thiazolyl group, thiadiazolyl group and thienyl group etc. As -----Group C substituent :-----  
----- Group C substituent, you can list those below,; lower alkyl group ;hydroxy lower alkyl group ;lower alkanoyl group ;lower cycloalkyl carbonyl group ;lower alkoxy group ;lower alkoxy carbonyl group ;lower alkyl sulfonyl group ;di lower alkyl substituted carbamoyl group ;di lower alkyl amino substitution lower alkanoyl group ; and substitution or unsubstituted phenyl group, substitution or unsubstituted phenyl - O-, substitution or unsubstituted phenyl - CO-, substitution or unsubstituted phenyl lower alkanoyl group, substitution or unsubstituted phenyl lower alkyl group, substitution or unsubstituted phenyl lower alkoxy group, substitution or unsubstituted monocyclic 5~6-member heterocyclic group, substitution or unsubstituted monocyclic 5~6-member heterocyclic group - O- (pyridyloxy group etc), substitution or unsubstituted monocyclic 5~6-member heterocyclic group - CO- (pyridyl carbonyl group etc) and substitution or unsubstituted monocyclic 5~6-member heterocyclic group substituted amino group (pyridyl amino group etc)

).

[0042]

When X -N (R3) - or being a -O- in compound [I] which is a active ingredient of this invention, those which are a optionally substitutable cyclic group as R2, it is listed as the preferred example.

[0043]

In addition, when X is -CO- in compound [I] which is a active ingredient of this invention, as R2, formula

[0044]

[Chemical Formula 6]

【0045】

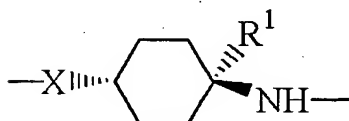
で表される(1)置換されていてもよい単環、二環もしくは三環式含窒素複素環基又は(2)置換されていてもよいアミノ基が好適な例として挙げられる。

【0046】

また、本発明の有効成分である化合物[1]において、[1]の構造中のシクロヘキシル環を基準平面とする2種類のシス-トランス異性体のうち、トランス型の異性体化合物は、より高いDPPIV阻害活性を得られる点でより好ましい。

すなわち、本発明の目的化合物[1]において、下記部分構造

【0047】



【化7】

【0048】

を有する化合物又はその薬理的に許容しうる塩が好ましい。

特に基Xが-CO-である化合物においてかかるトランス体の優位性が顕著である。

【0049】

本発明の有効成分である化合物の一つの化合物群として、化合物[1]のうち、R2が、

(1)

A群置換基から選択される同一又は異なる1~3個の置換基を有していてもよい環式基であって該環式基部分が(i)単環、二環もしくは三環式炭化水素基又は(ii)単環、二環もしくは三環式複素環基である基、又は

(2)

B群置換基から選択される同一又は異なる1~2個の置換基を有するアミノ基である化合物が挙げられる(化合物群1)。

【0045】

So (1) optionally substitutable monocycle, two ring or tricyclic nitrogen-containing heterocyclic group or (2) which are displayed optionally substitutable amino group it is listed as preferred example.

【0046】

In addition, among cis-trans isomer of 2 kinds which designate cyclohexyl ring in structure of [1] as standard flat surface in compound [1] which is a active ingredient of this invention, isomer compound of trans type is more desirable in point which a higher DPPIV inhibiting activity is acquired.

In target compound [1] of namely, this invention, below-mentioned partial structure

【0047】

[Chemical Formula 7]

【0048】

compound which it possesses or pharmacologically acceptable salt is desirable.

Especially superiority of trans isomer which catches in compound where the group X is -CO- is remarkable.

【0049】

As group of compounds of one of compound which is a active ingredient of this invention, among compound [1], R2,

(1)

In optionally substituted ring type basis of identical or different 1~3 which is selected from Group A substituent the said cyclic group portion (I) monocycle, two ring or basis which is a tricyclic hydrocarbon group or (II) monocycle, two ring or a tricyclic heterocyclic group, or

(2)

You can list compound which is a amino group which possesses substituent of identical or different 1~2 which is selected from Group B substituent (group of compounds 1).

## 【0050】

また別の化合物群として、化合物[1]または前記化合物群1のうち、R2が、

(1)

置換されていてもよい環式基であって該環式基部分が以下の(i)~(iv)から選択される基

(i)

炭素数3~7の単環式炭化水素基、

(ii)

炭素数9~11の二環式炭化水素基、

(iii)

窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1~2個の異項原子を含む単環式複素環基、および

(iv)

窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1~3個の異項原子を含み5~7員環が2個縮合してなる二環式複素環基；または

(2)

置換されたアミノ基；

である化合物が挙げられる(化合物群2)。

## 【0051】

また、前記化合物群2のうち、R2が、

(1)

置換されていてもよい環式基であって、該環式基部分が、フェニル基、シクロヘキシル基、シクロペンチル基、シクロブチル基、シクロプロピル基、インダニル基、インデニル基、ナフチル基、テトラヒドロナフチル基、ピロリジニル基、イミダゾリジニル基、ピラゾリジニル基、オキサニル基、チオラニル基、ピロリニル基、イミダゾリニル基、ピラゾリニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、フリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、オキサジアゾリル基、チエニル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、チアジアゾリル基、ピベリジル基、ピベラジニル基、モ

## [0050]

In addition as another group of compounds, compound [1] or among aforementioned group of compounds 1, R2,

(I)

With optionally substitutable cyclic group said cyclic group portion below (I) - basis which is selected from (IV)

(I)

carbon number 3 to 7 monocyclic hydrocarbon group,

(II)

bicyclic hydrocarbon group, of carbon number 9~11

(III)

monocyclic heterocyclic group, which includes strange section atom 1 - 2 it is chosen from nitrogen atom, oxygen atom and sulfur atom and

(IV)

Strange section atom of 1 - 3 it is chosen from nitrogen atom, oxygen atom and the sulfur atom is included and bicyclic heterocyclic group; which 5 - 7 -member ring condense and become 2 or

(2)

amino group; which is substituted

So you can list compound which is, (group of compounds 2).

## [0051]

In addition, among aforementioned group of compounds 2, R2,

(1)

With optionally substitutable cyclic group, said cyclic group portion, phenyl group, cyclohexyl group, cyclopentyl group, cyclobutyl group, cyclopropyl group, indanyl group, indenyl group, naphthyl group, tetrahydro naphthyl group, pyrrolidinyl group, imidazolidinyl group, pyrazolidinyl group, oxolanyl group, thiolanyl basis and pyrrolinyl group, imidazolynyl group, pyrazolynyl group, pyrrolyl group, imidazolyl group, pyrazolyl group, triazolyl group, tetrazolyl group, furyl group, oxazolyl group, isooxazolyl group, oxadiazolyl group, thienyl group, thiazolyl group, isothiazolyl group, thiadiazolyl group, bipyridyl group, piperazinyl group, morpholinyl group, thiomorpholinyl group, pyridyl group, pyrimidinyl group, pyridazinyl group, pyridazinyl group, pyranyl group, tetrahydro pyridyl group,

ルホリニル基、チオモルホリニル基、ピリジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、ピラニル基、テトラヒドロピリジニル基、ジヒドロピリダジニル基、パーヒドロアゼピニル基、パーヒドロチアゼピニル基、インドリニル基、イソインドリニル基、インドリル基、インダゾリル基、イソインドリル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾキサゾリル基、ベンゾジオキサニル基、ベンゾチエニル基、ベンゾフリル基、チエノピリジニル基、チアゾロピリジニル基、ピロロピリジニル基、ジヒドロピロロピリジニル基、キノリル基、イソキノリル基、キノキサリニル基、キナゾリニル基、フタラジニル基、シンノリニル基、クロマニル基、イソクロマニル基、ナフチリジニル基、およびこれらの一部又は全部が飽和している環式基から選択される基であるか；または

( 2 )

置換されたアミノ基である化合物が挙げられる(化合物群 3)。

【0052】

また、化合物群 3 において、より好ましい化合物群として、R 2 が、

( 1 )

置換されていてもよい環式基であって、該環式基部分が、フェニル基、シクロヘキシル基、ピロリジニル基、テトラゾリル基、フリル基、チエニル基、チアゾリル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、ピリジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、パーヒドロアゼピニル基、インドリニル基、イソインドリニル基、ベンゾチエニル基、チエノピリジニル基、ピロロピリジニル基、ジヒドロピロロピリジニル基、キノリル基、イソキノリル基、キノキサリニル基、およびこれらの一部又は全部が飽和している環式基からなる群から選択される基であるか；または

( 2 )

置換されたアミノ基である化合物が挙げられる(化合物群 4)。

【0053】

また、化合物群 4 において、さらに好ましい化合物群として、R 2 が、

dihydro pyridazinyl group, perhydroazepinyl group, perhydro thiazepinyl group, indolinyl group, isoindolinyl group, indazolyl group, indazolyl group, iso indolyl group, benzimidazolyl group, benzo thiazolyl group, benzoxazolyl group, benzo dioxolanyl group, benzo thienyl group, benzo furyl group, thieno pyridyl group, thiazolo pyridyl group, pyrrolo pyridyl group, dihydro pyrrolo pyridyl group, quinolyl group, isoquinolyl group, quinoxaliny basis, quinazolinyl group, phthalazinyl group, cinnolinyl group, chromanyl group, iso chromanyl group, naphthyridinyl group, and these one part or all is basis which is selected from cyclic group which the saturated has been done or; or

(2)

You can list compound which is a amino group which is substituted (group of compounds 3 ).

【0052】

In addition, in group of compounds 3, as a more desirable group of compounds, R2,

(1)

With optionally substitutable cyclic group, said cyclic group portion, phenyl group, cyclo hexyl group, pyrrolidinyl group, tetrazolyl group, furyl group, thienyl group, thiazolyl group, bipyridyl group, piperazinyl group, morpholinyl group, thiomorpholinyl group, pyridyl group, pyrimidinyl group, pyridazinyl group, pyridazinyl group, perhydroazepinyl group, indolinyl group, isoindolinyl group, benzo thienyl group, thieno pyridyl group, pyrrolo pyridyl group, dihydro pyrrolo pyridyl group, quinolyl group, isoquinolyl group, quinoxaliny basis, and these one part or all is basis which is selected from group which consists of cyclic group which the saturated has been done or; or

(2)

You can list compound which is a amino group which is substituted (group of compounds 4 ).

【0053】

In addition, in group of compounds 4, furthermore as desirable group of compounds, R2,

( 1 )

置換されていてもよい環式基であって、該環式基部分が、ピロリジニル基、ピペリジル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、インドリニル基、イソインドリニル基、ピロピリジル基、ジヒドロピロピリジル基、およびこれらの一部又は全部が飽和している環式基からなる群から選択される基であるか；または

( 2 )

置換されたアミノ基である化合物が挙げられる(化合物群 5)。

【0054】

また、化合物[1]のうち、別のより好ましい化合物群として、R 2 が、

( 1 )

A'群置換基から選択される同一または異なる 1 ~ 3 個の置換基を有していてもよい環式基であって該環式基部分が、ピロリジニル基、ピペリジル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、インドリニル基、イソインドリニル基、ピロピリジル基、ジヒドロピロピリジル基、およびこれらの一部又は全部が飽和している環式基からなる群から選択される基であるか；または

( 2 )

B'群置換基から選択される同一又は異なる 1 ~ 2 個の置換基で置換されたアミノ基である化合物が挙げられる(化合物群 6)。

【0055】

また、化合物[1]あるいは前記各化合物群 1、2、3、4、5 又は 6 のうち、X が - N(R 3) - 又は - O - であるときの R 2 が置換されていてもよい環式基である化合物群が挙げられる(化合物群 7)。

【0056】

また、化合物[1]あるいは前記各化合物群 1、2、3、4、5 又は 6 のうち、X が - CO - であるときの R 2 が式

【0057】

(1)

With optionally substitutable cyclic group, said cyclic group portion, pyrrolidinyl group, bipyridyl group, piperazinyl group, morpholinyl group, thiomorpholinyl group, pyridyl group, pyrimidinyl group, indolinyl group, isoindolinyl group, pyrrolo pyridyl group, dihydro pyrrolo pyridyl group, and these one part or all is basis which is selected from group which consists of cyclic group which the saturated has been done or,; or

(2)

You can list compound which is a amino group which is substituted (group of compounds 5 ).

【0054】

In addition, among compound [1], as group of compounds whose difference is more desirable, R 2,

(1)

said cyclic group portion, pyrrolidinyl group, bipyridyl group, piperazinyl group, morpholinyl group, thiomorpholinyl group, pyridyl group, pyrimidinyl group, indolinyl group, isoindolinyl group, pyrrolo pyridyl group, dihydro pyrrolo pyridyl group, and these one part or all is basis which is selected from group which consists of cyclic group which saturated has been done in optionally substituted ring type basis of identical or different 1~3 which is selected from A&apos; group substituent or,; or

(2)

You can list compound which is a amino group which is substituted with the substituent of identical or different 1~2 which is selected from B' group substituent (group of compounds 6 ).

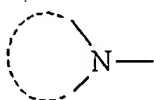
【0055】

In addition, when compound [1] or among aforementioned each group of compounds 1, 2, 3, 4, 5 or 6, X -N (R3) - or being a -O-, you can list group of compounds where R2 is optionally substitutable cyclic group (group of compounds 7 ).

【0056】

In addition, when compound [1] or among aforementioned each group of compounds 1, 2, 3, 4, 5 or 6, X is -CO-, R2 formula

【0057】



【化 8】

【0058】

で表される(1)置換されていてもよい単環、二環もしくは三環式含窒素複素環基又は(2)置換されていてもよいアミノ基である化合物群が挙げられる(化合物群 8)。

【0059】

また、化合物[1]あるいは前記各化合物群 1、2、3、4、5、6、7 又は 8 のうち、より好ましい化合物群として、X が -CO- 又は -O- であり、A が -CH(2)- である化合物群；X が -CO- 又は -O- であり、A が -CH(2)- であり、R<sub>1</sub> が水素原子である化合物群；X が -CO- であり、A が -CH(2)- であり、R<sub>1</sub> が水素原子である化合物群；X が -CO- であり、A が -CH(2)- であり、R<sub>1</sub> が水素原子であり、R<sub>2</sub> が置換されていてもよい環式基である化合物群；X が -CO- であり、A が -CH(2)- であり、R<sub>1</sub> が水素原子であり、R<sub>2</sub> が置換されたアミノ基である化合物群；X が -CO- 又は -O- であり、A が -S- である化合物群；X が -CO- 又は -O- であり、A が -S- であり、R<sub>1</sub> が水素原子である化合物群；X が -CO- であり、A が -S- であり、R<sub>1</sub> が水素原子である化合物群；X が -CO- であり、A が -S- であり、R<sub>1</sub> が水素原子であり、R<sub>2</sub> が置換されていてもよい環式基である化合物群；X が -CO- であり、A が -S- であり、R<sub>1</sub> が水素原子であり、R<sub>2</sub> が置換されたアミノ基である化合物群；などが挙げられる。

【0060】

さらにまた、前記の各化合物群において、より好ましい化合物群として、下記部分構造

【0061】

【化 9】

[Chemical Formula 8]

【0058】

So (1) optionally substitutable monocycle, two ring or you can list group of compounds which is a tricyclic nitrogen-containing heterocyclic group or (2) which are displayed optionally substitutable amino group, (group of compounds 8).

【0059】

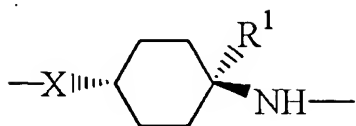
In addition, X with -CO- or -O-, A -CH(2)- group of compounds ; X which is with -CO- or -O-, A -CH(2)- with, group of compounds ; X where R<sub>1</sub> is hydrogen atom being -CO- compound [1] or among theaforementioned each group of compounds 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 or 8, as a more desirable group of compounds, A -CH(2)- with, group of compounds ; X where R<sub>1</sub> is hydrogen atom being -CO-, A -CH(2)- with, R<sub>1</sub> being hydrogen atom, group of compounds ; X where R<sub>2</sub> is optionally substitutable cyclic group being -CO-, A -CH(2)- with, R<sub>1</sub> being hydrogen atom, group of compounds ; X which is a amino group where R<sub>2</sub> is substituted with -CO- or -O-, group of compounds ; X where A is -S- with -CO- or -O-, A being -S-, group of compounds ; X where R<sub>1</sub> is hydrogen atom being -CO-, A being -S-, group of compounds ; X where R<sub>1</sub> is hydrogen atom being -CO-, A being -S-, R<sub>1</sub> being hydrogen atom, group of compounds ; X where R<sub>2</sub> is optionally substitutable cyclic group being -CO-, A being -S-, R<sub>1</sub> being hydrogen atom, you can list group of compounds ; etc which is a amino group where R<sub>2</sub> is substituted.

【0060】

Furthermore and, in aforementioned each group of compounds, as a more desirable group of compounds, below-mentioned partial structure

【0061】

[Chemical Formula 9]



【0062】

を有する化合物群が挙げられる。

【0063】

また、化合物[1]のうち、好ましい具体的な化合物として、以下のような化合物が挙げられる；

( S )

- 2 - シアノ - 1 - { トランス - 4 - ( 5 - ニトロ - 2 - ピリジルアミノ ) シクロヘキシルアミノ } アセチルピロリジン；

( S )

- 2 - シアノ - 1 - { トランス - 4 - ( 5 - シアノ - 2 - ピリジルオキシ ) シクロヘキシルアミノ } アセチルピロリジン；

( S )

- 2 - シアノ - 1 - { トランス - 4 - ( ジメチルアミノカルボニル ) シクロヘキシルアミノ } アセチルピロリジン；

( S )

- 2 - シアノ - 1 - { トランス - 4 - ( モルホリノカルボニル ) シクロヘキシルアミノ } アセチルピロリジン；

( S )

- 2 - シアノ - 1 - { トランス - 4 - ( 5 - ブロモ - 2 - ピリミジニルオキシ ) シクロヘキシルアミノ } アセチルピロリジン；

( S )

- 2 - シアノ - 1 - { トランス - 4 - ( 5 - ピリミジニルアミノカルボニル ) シクロヘキシルアミノ } アセチルピロリジン；

( S )

- 2 - シアノ - 1 - { トランス - 4 - ( N - エチル - N - メトキシエチルアミノカルボニル ) シクロヘキシルアミノ } アセチルピロリジン；

【0062】

You can list group of compounds which it possesses.

【0063】

In addition, like below you can list compound, among compound [1], as desirable exemplary compound ;

( S )

- 2 - cyano - 1 - { trans - 4 - ( 5 - nitro - 2 - pyridyl amino ) cyclohexyl amino } acetyl pyrrolidine ;

( S )

- 2 - cyano - 1 - { trans - 4 - ( 5 - cyano - 2 - pyridyloxy ) cyclohexyl amino } acetyl pyrrolidine ;

( S )

- 2 - cyano - 1 - { trans - 4 - ( dimethylamino carbonyl ) cyclohexyl amino } acetyl pyrrolidine ;

( S )

- 2 - cyano - 1 - { trans - 4 - ( morpholino carbonyl ) cyclohexyl amino } acetyl pyrrolidine ;

( S )

- 2 - cyano - 1 - { trans - 4 - ( 5 - bromo - 2 - pyrimidinyl oxy ) cyclohexyl amino } acetyl pyrrolidine ;

( S )

- 2 - [shianoo] 1 - { trans - 4 - ( 5 - pyrimidinyl amino carbonyl ) cyclohexyl amino } acetyl pyrrolidine ;

( S )

- 2 - [shianoo] 1 - { trans - 4 - ( N - ethyl - N - methoxyethyl amino carbonyl ) cyclohexyl amino } acetyl pyrrolidine ;

( S )

- 2 - シアノ - 1 - { トランス - 4 - ( N - エチル - N - イソプロピルアミノカルボニル) シクロヘキシルアミノ } アセチルピロリジン ;

( S )

- 2 - シアノ - 1 - { トランス - 4 - ( N - メチル - N - ブチルアミノカルボニル) シクロヘキシルアミノ } アセチルピロリジン ;

( S )

- 2 - シアノ - 1 - { トランス - 4 - { ( S ) - 2 - メトキシメチルピロリジン - 1 - イルカルボニル } シクロヘキシルアミノ } アセチルピロリジン ; ( S ) - 2 - シアノ - 1 - { トランス - 4 - ( 3 - カルバモイルピペリジノカルボニル) シクロヘキシルアミノ } アセチルピロリジン ;

( S )

- 2 - シアノ - 1 - { トランス - 4 - ( 3 - ニトロ - 2 - ピリジルアミノ) シクロヘキシルアミノ } アセチルピロリジン ;

( S )

- 2 - シアノ - 1 - { トランス - 4 - ( 4 - アセチルピペラジン - 1 - イルカルボニル) シクロヘキシルアミノ } アセチルピロリジン ;

( S )

- 2 - シアノ - 1 - { トランス - 4 - ( 2 - イソインドリニルカルボニル) シクロヘキシルアミノ } アセチルピロリジン ;

( S )

- 2 - シアノ - 1 - { トランス - 4 - { 4 - ( 3 - ピリジルカルボニル) ピペラジン - 1 - イルカルボニル } シクロヘキシルアミノ } アセチルピロリジン ;

( S )

- 2 - シアノ - 1 - { トランス - 4 - { 4 - ( 3 - テノイル) ピペラジン - 1 - イルカルボニル } シクロヘキシルアミノ } アセチルピロリジン ;

( S )

- 2 - シアノ - 1 - { トランス - 4 - { 4 - ( 4 - クロロフェニル) ピペラジン - 1 - イルカルボニル } シクロヘキシルアミノ } アセチル

( S )

- 2 - cyano - 1 - { trans- 4- ( N-ethyl - N-isopropyl amino carbonyl ) cyclohexyl amino } acetyl pyrrolidine ;

( S )

- 2 - cyano - 1 - { trans- 4- ( N-methyl- N-butyl amino carbonyl ) cyclohexyl amino } acetyl pyrrolidine ;

( S )

- 2 - cyano - 1 - { trans- 4- { ( S ) - 2 - methoxymethyl pyrrolidine - 1-yl carbonyl } cyclohexyl amino } acetyl pyrrolidine ; ( S ) - 2 - cyano - 1 - { trans- 4- ( 3 - carbamoyl piperidinocarbonyl ) cyclohexyl amino } acetyl pyrrolidine ;

( S )

- 2 - cyano - 1 - { trans- 4- ( 3 -nitro - 2- pyridyl amino ) cyclohexyl amino } acetyl pyrrolidine ;

( S )

- 2 - cyano - 1 - { trans- 4- ( 4 -acetyl piperazine - 1-yl carbonyl ) cyclohexyl amino } acetyl pyrrolidine ;

( S )

- 2 - cyano - 1 - { trans- 4- ( 2 -isoindoliny l carbonyl ) cyclohexyl amino } acetyl pyrrolidine ;

( S )

- 2 - cyano - 1 - { trans- 4- { 4 - ( 3 -pyridyl carbonyl ) piperazine - 1-yl carbonyl } cyclohexyl amino } acetyl pyrrolidine ;

( S )

- 2 - cyano - 1 - { trans- 4- { 4 - ( 3 -thenoyl ) piperazine - 1-yl carbonyl } cyclohexyl amino } acetyl pyrrolidine ;

( S )

- 2 - cyano - 1 - { trans- 4- { 4 - ( 4 -chloro phenyl ) piperazine - 1-yl carbonyl } cyclohexyl amino } acetyl pyrrolidine ;

ルピロリジン；

( S )

- 2 - シアノ - 1 - ( トランス - 4 - ( シス - 2 , 6 - ジメチルモルホリノカルボニル ) シクロヘキシルアミノ ) アセチルピロリジン；

( S )

- 2 - シアノ - 1 - ( トランス - 4 - ( 5 - ニトロ - 2 - イソインドリニルカルボニル ) シクロヘキシルアミノ ) アセチルピロリジン；

( S )

- 2 - シアノ - 1 - ( トランス - 4 - ( ピペリジノカルボニル ) シクロヘキシルアミノ ) アセチルピロリジン；

( S )

- 2 - シアノ - 1 - ( トランス - 4 - ( 4 - カルバモイルピペリジノカルボニル ) シクロヘキシルアミノ ) アセチルピロリジン；

( S )

- 2 - シアノ - 1 - ( トランス - 4 - ( 1 - ピロリジニルカルボニル ) シクロヘキシルアミノ ) アセチルピロリジン；

( S )

- 2 - シアノ - 1 - ( トランス - 4 - ( 4 - シクロプロピルカルボニルピペラジン - 1 - イルカルボニル ) シクロヘキシルアミノ ) アセチルピロリジン；

( S )

- 2 - シアノ - 1 - ( トランス - 4 - ( 4 - プロピオニルピペラジン - 1 - イルカルボニル ) シクロヘキシルアミノ ) アセチルピロリジン；

( S )

- 2 - シアノ - 1 - ( トランス - 4 - ( 1 - インドリニルカルボニル ) シクロヘキシルアミノ ) アセチルピロリジン；

( S )

- 2 - シアノ - 1 - ( トランス - 4 - ( 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 2 - イルカルボニル ) シクロヘキシルアミノ ) アセチルピロリジン；

( S )

- 2 - cyano - 1 - { trans- 4- ( cis - 2,6-di methyl morpholino carbonyl ) cyclohexyl amino } acetyl pyrrolidine；

( S )

- 2 - cyano - 1 - { trans- 4- ( 5 - nitro - 2- isoindoliny carbonyl ) cyclohexyl amino } acetyl pyrrolidine；

( S )

- 2 - cyano - 1 - { trans- 4- ( piperidinocarbonyl ) cyclohexyl amino } acetyl pyrrolidine；

( S )

- 2 - cyano - 1 - { trans- 4- ( 4 - carbamoyl piperidinocarbonyl ) cyclohexyl amino } acetyl pyrrolidine；

( S )

- 2 - cyano - 1 - { trans- 4- ( 1 - pyrrolidiny carbonyl ) cyclohexyl amino } acetyl pyrrolidine；

( S )

- 2 - cyano - 1 - { trans- 4- ( 4 - cyclopropyl carbonyl piperazine - 1-yl carbonyl ) cyclohexyl amino } acetyl pyrrolidine；

( S )

- 2 - cyano - 1 - { trans- 4- ( 4 - propanoyl piperazine - 1-yl carbonyl ) cyclohexyl amino } acetyl pyrrolidine；

( S )

- 2 - cyano - 1 - { trans- 4- ( 1 - indoliny carbonyl ) cyclohexyl amino } acetyl pyrrolidine；

( S )

- 2 - cyano - 1 - { trans- 4- ( 2 and 3 - di hydro \* 1 H - pyrrolo [ 3 and 4 - B ] pyridine - 2-yl carbonyl ) cyclohexyl amino } acetyl pyrrolidine；

(S)

- 2 - シアノ - 1 - { トランス - 4 - { 4 - (2 - ピリミジニルオキシ)ピペリジノカルボニル } シクロヘキシルアミノ } アセチルピロリジン ;

(S)

- 2 - シアノ - 1 - { トランス - 4 - { 4 - (5 - ブロモ - 2 - ピリミジニルオキシ)ピペリジノカルボニル } シクロヘキシルアミノ } アセチルピロリジン ;

(S)

- 2 - シアノ - 1 - { トランス - 4 - (シス - 3 , 5 - ジメチル - 4 - ベンジルピペラジン - 1 - イルカルボニル)シクロヘキシルアミノ } アセチルピロリジン ;

(S)

- 2 - シアノ - 1 - { トランス - 4 - (4 - シクロヘキシルカルボニルアミノピペリジノカルボニル)シクロヘキシルアミノ } アセチルピロリジン ;

(S)

- 2 - シアノ - 1 - { トランス - 4 - { 4 - (N - フェニルカルバモイル)ピペラジン - 1 - イルカルボニル } シクロヘキシルアミノ } アセチルピロリジン ;

(S)

- 2 - シアノ - 1 - { トランス - 4 - (4 - エトキシカルボニルピペラジン - 1 - イルカルボニル)シクロヘキシルアミノ } アセチルピロリジン ;

(S)

- 2 - シアノ - 1 - { トランス - 4 - { 4 - (2 - チエニル)ピペリジノカルボニル } シクロヘキシルアミノ } アセチルピロリジン ;

(S)

- 2 - シアノ - 1 - { トランス - 4 - (1 , 1 - ジオキソパーヒドロ - 1 , 4 - チアジン - 4 - イルカルボニル)シクロヘキシルアミノ } アセチルピロリジン ;

(R)

- 4 - シアノ - 3 - { トランス - 4 - (5 - ニトロ - 2 - ピリジルアミノ)シクロヘキシル

(S)

- 2 - cyano - 1 - { trans - 4 - { 4 - (2 - pyrimidinyl oxy ) piperidinocarbonyl } cyclohexyl amino } acetyl pyrrolidine ;

(S)

- 2 - cyano - 1 - { trans - 4 - { 4 - (5 - [buromoo ] 2 - pyrimidinyl oxy ) piperidinocarbonyl } cyclohexyl amino } acetyl pyrrolidine ;

(S)

- 2 - cyano - 1 - { trans - 4 - (cis - 3,5\*dimethyl - 4 - benzyl piperazine - 1-yl carbonyl ) cyclohexyl amino } acetyl pyrrolidine ;

(S)

- 2 - cyano - 1 - { trans - 4 - (4 - cyclohexyl carbonyl amino piperidinocarbonyl ) cyclohexyl amino } acetyl pyrrolidine ;

(S)

- 2 - cyano - 1 - { trans - 4 - { 4 - (N - phenyl carbamoyl ) piperazine - 1-yl carbonyl } cyclohexyl amino } acetyl pyrrolidine ;

(S)

- 2 - cyano - 1 - { trans - 4 - (4 - ethoxy carbonyl piperazine - 1-yl carbonyl ) cyclohexyl amino } acetyl pyrrolidine ;

(S)

- 2 - cyano - 1 - { trans - 4 - { 4 - (2 - thienyl ) piperidinocarbonyl } cyclohexyl amino } acetyl pyrrolidine ;

(S)

- 2 - cyano - 1 - { trans - 4 - (1 and 1 - di oxo perhydro - 1,4 - thiazine - 4-yl carbonyl ) cyclohexyl amino } acetyl pyrrolidine ;

(R)

- 4 - cyano - 3 - { trans - 4 - (5 - nitro - 2 - pyridyl amino ) cyclohexyl amino } acetyl thiazolidine ;

アミノ) アセチルチアゾリジン ;

( R )

- 4 - シアノ - 3 - { トランス - 4 - ( 5 - シアノ - 2 - ピリジルオキシ ) シクロヘキシルアミノ } アセチルチアゾリジン ;

( R )

- 4 - シアノ - 3 - { トランス - 4 - ( ジメチルアミノカルボニル ) シクロヘキシルアミノ } アセチルチアゾリジン ;

( R )

- 4 - シアノ - 3 - { トランス - 4 - ( 2 - イソインドリニルカルボニル ) シクロヘキシルアミノ } アセチルチアゾリジン ;

( R )

- 4 - シアノ - 3 - { トランス - 4 - ( モルホリノカルボニル ) シクロヘキシルアミノ } アセチルチアゾリジン ; および

( R )

- 4 - シアノ - 3 - { トランス - 4 - ( ピロリジニルカルボニル ) シクロヘキシルアミノ } アセチルチアゾリジン。

#### 【0064】

本発明の有効成分である化合物 [ I ] (特に化合物 [ I' ] ) 又はその薬理的に許容しうる塩は、DPP IV の酵素活性に対して優れた阻害作用を有する。

特に、ヒト DPP IV に対して優れた阻害作用を有する。

また、種々のセリンプロテアーゼ (例えば、プラスミン、トロンビン、プロリルエンドペプチダーゼ、トリプシン、ジベプチルペプチダーゼ I I など) の中で DPP IV (すなわち、I V 型のジベプチルペプチダーゼ) に対して高い選択性を示す。

また、本発明の有効成分である化合物 [ I ] (特に化合物 [ I' ] ) 又はその薬理的に許容しうる塩は、その DPP IV 阻害作用を介して、経口グルコース負荷に対するインスリン分泌応答を改善する。

#### 【0065】

従って、本発明の有効成分である化合物 [ I ] (特に化合物 [ I' ] ) 又はその薬理的に許容しうる塩は、DPP IV に関連する疾患 (DP

(R)

- 4 -cyano - 3- {trans- 4- (5 - [shianoo] 2 -pyridyloxy ) cyclohexyl amino } acetyl thiazolidine ;

(R)

- 4 -cyano - 3- {trans- 4- (dimethylamino carbonyl ) cyclohexyl amino } acetyl thiazolidine ;

(R)

- 4 -cyano - 3- {trans- 4- (2 -isoindolinylyl carbonyl ) cyclohexyl amino } acetyl thiazolidine ;

(R)

- 4 -cyano - 3- {trans- 4- (morpholino carbonyl ) cyclohexyl amino } acetyl thiazolidine ; and

(R)

- 4 -cyano - 3- {trans- 4- (pyrrolidinyl carbonyl ) cyclohexyl amino } acetyl thiazolidine .

#### 【0064】

compound which is a active ingredient of this invention [I] (Especially compound [I']) or pharmacologically acceptable salt has the inhibition which is superior vis-a-vis enzyme activity of DPPIV.

Especially, it possesses inhibition which is superior vis-a-vis the human DPPIV.

In addition, high selectivity is shown in various serine protease (for example plasmin (EC 3.4.21.7 ), thrombin , prolyl endopeptidase , trypsin (EC 3.4.21.4 ), such as dipeptidyl peptidase II ) vis-a-vis theDPPIV (di peptidyl peptidase of namely, Type IV ).

In addition, compound which is a active ingredient of this invention [I] (Especially compound [I']) or the pharmacologically acceptable salt , through DPPIV inhibition , improves insulin secretion response for the oral glucose load .

#### 【0065】

Therefore, compound which is a active ingredient of this invention [I] (Especially compound [I']) or as for the pharmacologically acceptable salt , it is useful as prevention

P I Vにより介在される疾患)、すなわち、D P P I Vの酵素活性を阻害することにより病態の改善が見込まれる疾患の予防又は治療薬として有用である。

【0066】

かかる疾患としては、例えば、糖尿病(例えば、1型糖尿病、2型糖尿病等)、過血糖(例えば、食後の過血糖等)、高インスリン血症、糖尿病合併症(例えば、腎障害、神経障害等)、肥満、過食、脂質代謝異常(例えば、高トリグリセリド血症等の高脂血症等)、自己免疫疾患(例えば、関節炎、慢性関節リウマチ等)、骨粗鬆症、後天性免疫不全症候群(A I D S)、移植臓器・組織の拒絶反応等が挙げられる。

本発明の有効成分である化合物[ I ](特に化合物[ I' ])又はその薬理的に許容しうる塩は、とりわけ、糖尿病(特に2型糖尿病)の予防又は治療薬として有用である。

【0067】

また本発明の有効成分である化合物は、毒性も低く、医薬化合物として使用する場合、高い安全性を有する。

また、薬物動態的にも優れた特性(バイオアベイラビリティ、インビトロの代謝安定性(ヒト肝臓ホモジネート中での安定性)、P 4 5 0阻害作用、蛋白質との結合性など)を示す。

【0068】

本発明の有効成分である化合物のD P P I V阻害作用およびそれに基づく薬効(抗血糖効果、グルコース負荷に対するインスリン分泌応答改善効果など)は、既知方法もしくはそれらと同等の方法(WO 9 8 / 1 9 9 9 8 ; W O 0 0 / 3 4 2 4 1 ; H o l s t ら、D i a b e t e s、第47巻、第1663 - 1670頁、1998年; A u g u s t y n s ら、C u r r e n t M e d i c i n a l C h e m i s t r y、第6巻、第311 - 327頁、1999年; M e e s t e r ら、I m m u n o l . T o d a y、第20巻、第367 - 375頁、1999年; F l e i c h e r ら、I m m u n o l . T o d a y、第15巻、第180 - 184頁、1994年; P e d e r s o n ら、D i a b e t e s、第47巻、第1253 - 1258頁、1998年)により確認できる。

or treatment drug of disorder where improvement of disease is anticipated disorder which it is related to DPPIV (disorder which lies between by DPPIV), by inhibition doing enzyme activity of namely, DPPIV.

[0066]

As this disorder, for example diabetes (for example 1 type diabetes, type 2 diabetes etc), it passes and blood glucose (After for example food it passes, blood glucose etc), hyperinsulinemia, diabetes complication (for example kidney disorder, nerve disorder etc), obesity, passing food, lipid metabolism fault (for example high triglyceride blood symptom or other hyperlipidemia etc), autoimmune disease (for example arthritis, chronic rheumatoid arthritis etc), osteoporosis, acquired immunodeficiency syndrome (AIDS), canlist rejection reaction etc of transplanted organ \*tissue.

compound which is a active ingredient of this invention [I] (Especially compound [I']) or pharmacologically acceptable salt is useful especially, as prevention or treatment drug of diabetes (Especially type 2 diabetes).

[0067]

In addition when compound which is a active ingredient of this invention toxicity is low, uses, as pharmaceutical compound it possesses high safety.

In addition, characteristic {metabolism stability of bioavailability, in-vitro (stability in human liver bodily organ homogenate), such as bonding ability of P450 inhibition, protein} which is superior even in pharmacokinetic is shown.

[0068]

You can verify DPPIV inhibition of compound which is a active ingredient of the this invention and pharmacological effect (Anti- blood glucose effect, for glucose load such as insulin secretion response improvement effect) which is based on that, known method or by equal method (WO 98/19998; WO 00/34241; holst and others, Diabetes, Vol.47, 16th 63- 1670page, 1998; augustyns and others and current medicinal Chemistry, Volume 6, third 11- 327page, 1999; meester and others and Immunol. Today, Vol. 20, third 67- 375page, 1999; fleicher and others and Immunol. Today, Vol.15, 18th 0- 184page, 1994; Pederson and others and Diabetes, Vol.47, 12th 53- 1258page, 1998) to those.

## 【0069】

本発明の有効成分である化合物[1]は、遊離の形でも、薬理的に許容し得る塩の形でも医薬用途に使用することができる。

化合物[1]の薬理的に許容しうる塩としては、例えば塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩又は臭化水素酸塩の如き無機酸塩、酢酸塩、フマル酸塩、シュウ酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トシル酸塩又はマレイン酸塩の如き有機酸塩等が挙げられる。

また、カルボキシル基等の置換基を有する場合には塩基との塩(例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩又はカルシウム塩の如きアルカリ土類金属塩)が挙げられる。

## 【0070】

本発明の有効成分である化合物[1]又はその塩は、その分子内塩や付加物、それらの溶媒和物或いは水和物等をいずれも含むものである。

## 【0071】

本発明の有効成分である化合物[1]又はその薬理的に許容しうる塩は経口的にも非経口的にも投与することができ、錠剤、顆粒剤、カプセル剤、散剤、注射剤、吸入剤等の慣用の医薬製剤として用いることができる。

例えば、本発明の有効成分である化合物を、一般的な医薬において許容される結合剤、崩壊剤、増量剤、充填剤、滑沢剤などの賦活剤あるいは希釈剤とともに用い、通常の方法により、製剤化して用いることができる。

## 【0072】

本発明の有効成分である化合物[1]又はその薬理的に許容し得る塩の投与量は、投与方法、患者の年齢、体重、状態によっても異なるが、通常、1日当り約0.01~300mg/kg、とりわけ約0.1~30mg/kg程度とするのが好ましい。

## 【0073】

本発明の有効成分である化合物[1]は、下記(A法)~(B法)により製造することができるが、これらに限定されるものではない。

## 【0074】

(A法)

## 【0069】

With free form and you can use compound [1] which is a active ingredient of the this invention , for pharmaceutical application in form of pharmacologically acceptable salt .

As pharmacologically acceptable salt of compound [1], you can list organic acid salt etc like the inorganic acid salt , acetate , fumarate , oxalate , citrate , methane sulfonate , benzenesulfonate , tosylate or maleate like for example acetate , sulfate , phosphate or hydrobromide .

In addition, when it possesses carboxyl group or other substituent , you can list salt (alkaline earth metal salt like for example sodium salt , potassium salt or other alkali metal salt or calcium salt ) of base .

## 【0070】

compound [1] or its salt which is a active ingredient of this invention intramolecular salt and issomething which in each case includes those solvent affinitive substance or hydrate etc of adduct , .

## 【0071】

compound which is a active ingredient of this invention [1] or pharmacologically acceptable salt in oral and can prescribe in parenteral , can use as tablets , granule , capsules , powder , injectable , inhalant or other usual pharmaceutical formulation .

With acceptable binder , disintegrating agent , extender , filler , lubricant or other activator or diluent it uses compound which is a active ingredient of the for example this invention , in general pharmaceutical , formulating doing with conventional method , it can use .

## 【0072】

compound which is a active ingredient of this invention [1] or as for dose of the pharmacologically acceptable salt , different , usually, making per day approximately 0.01 - 300 mg/kg , especially approximately 0.1 - 30 mg/kg extent is desirable even with age , body weight , state of administration method , patient .

## 【0073】

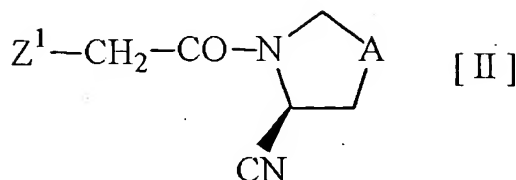
It can produce compound [1] which is a active ingredient of this invention , descriptionbelow {method A } - with {method B } , but it is not something which is limited inthese .

## 【0074】

{method A }

本発明の有効成分である化合物[ I ]は、一般式[ I I ]

【0075】



【化 10】

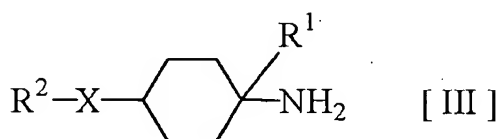
【0076】

(式中、Z 1 は反応性残基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。)

で示される化合物と、一般式[ I I I ]

【0077】

【化 11】



【0078】

(式中、記号は前記と同一意味を有する。)

で示される化合物又はその塩とを反応させ、所望により生成物を薬理的に許容しうる塩とすることにより製造することができる。

【0079】

化合物[ I I I ]の塩としては、例えば塩酸塩、硫酸塩等の無機酸又はアルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩等の無機塩基との塩が使用できる。

【0080】

Z 1 の反応性残基としては、ハロゲン原子、低級アルキルスルホニルオキシ基、アリールスルホニルオキシ基等の慣用の反応性残基を好適に用いることができるが、とりわけハロゲン原子が好ましい。

As for compound [I] which is a active ingredient of this invention , General Formula [II]

[0075]

[Chemical Formula 10]

[0076]

(In Formula, Z1 displays reactivity residue , other signal has samemeaning as description above. )

So compound and General Formula which are shown [III]

[0077]

[Chemical Formula 11]

[0078]

(In Formula, signal has same meaning as description above. )

So compound or its salt which is shown reacting, it can produce by designating product as pharmacologically acceptable salt with desire.

[0079]

As salt of compound [III], you can use salt of for example acetate , sulfate or other inorganic acid or alkali metal salt , alkaline earth metal salt or other inorganic base .

[0080]

As reactivity residue of Z1, halogen atom , lower alkyl sulfonyloxy group , aryl sulfonyloxy group or other usual reactivity residue can be used for ideal, but halogen atom is desirable especially.

【0081】

化合物[ I ]と化合物[ I - a ]又はその塩との反応は、脱酸剤(例えば、水素化ナトリウム、炭酸ナトリウムなどの無機塩基、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基等)の存在下又は非存在下、適当な溶媒(例えば、アセトニトリル、メタノール、エタノール等)中又は無溶媒で、0 ~ 120 °C、とりわけ室温 ~ 80 °Cで実施することができる。

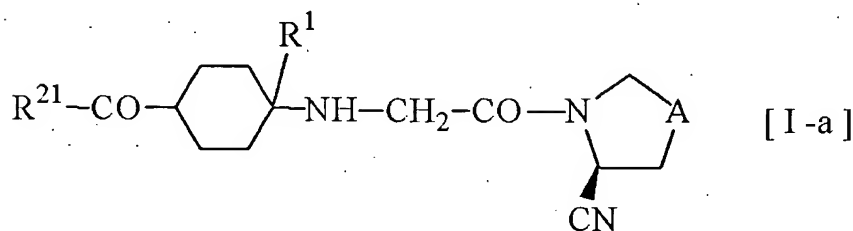
【0082】

(B法)

また、本発明の有効成分である化合物[ I ]のうち、一般式[ I - a ]

【0083】

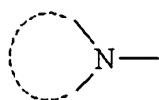
【化 12】



【0084】

(式中、R 2 1は、式

【0085】



【化 13】

【0086】

で表される(1)置換されていてもよい単環、二環もしくは三環式含窒素複素環基又は(2)置換されていてもよいアミノ基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。

)

【0081】

compound [II] with with in or solventless presense or absence , suitable solvent (for example acetonitrile , methanol , ethanol etc) of deacidifying agent (for example sodium hydride , sodium carbonate or other inorganic base , triethylamine , diisopropyl ethylamine or other organic base etc), 0- 120 °, it can execute reaction with compound [III] or its salt ,especially with room temperature ~80°.

【0082】

{method B }

In addition, among compound [I] which are a active ingredient of this invention , the General Formula [I-a]

【0083】

[Chemical Formula 12]

【0084】

In Formula, as for R21, formula

【0085】

[Chemical Formula 13]

【0086】

So (1) optionally substitutable monocycle , two ring or tricyclic nitrogen-containing heterocyclic group or (2) which are displayed optionally substitutable amino group isdisplayed, other signal has same meaning as description above.

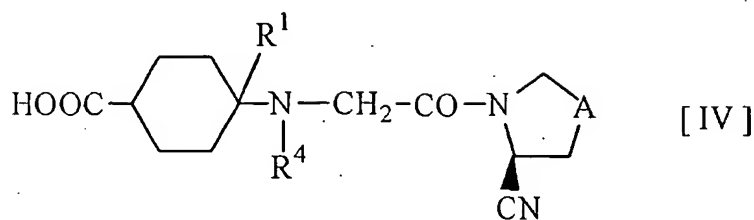
)

で示される化合物は、一般式[ I V ]

【0087】

So as for compound which is shown, General Formula [IV]

【0087】



【化 14】

[Chemical Formula 14]

【0088】

(式中、R<sub>4</sub> はアミノ基の保護基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。)

で示される化合物又はその塩を、一般式[V] R<sub>21</sub>-Hで示される化合物又はその塩と反応させて、一般式[V I ]

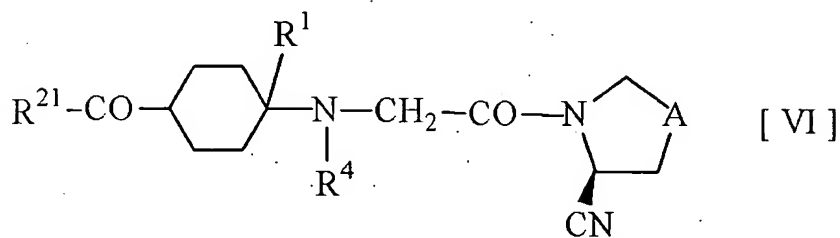
【0089】

【0088】

(In Formula, R<sub>4</sub> displays protecting group of amino group, other signal has same meaning as description above.)

So compound or its salt which is shown, is shown with General Formula [V] R<sub>21</sub>-H reacting with compound or its salt which, General Formula [VI]

【0089】



【化 15】

[Chemical Formula 15]

【0090】

(式中、記号は前記と同一意味を有する。)

で示される化合物又はその塩を得、さらに生成物のアミノ基保護基(R<sub>4</sub>)を除去し、所望により生成物を薬理的に許容しうる塩とすることにより製造することができる。

【0091】

化合物[ I V ]~[ V I ]の塩としては、例えば塩酸塩、硫酸塩等の無機酸又はアルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩等の無機塩基との塩が使用できる。

【0090】

(In Formula, signal has same meaning as description above.)

So you obtain compound or its salt which is shown, furthermore can remove the amino group protecting group (R<sub>4</sub>) of product, you can produce by designating product as the pharmacologically acceptable salt with desire.

【0091】

compound [IV] - as salt of [VI], you can use salt of the for example acetate, sulfate or other inorganic acid or alkali metal salt, alkaline earth metal salt or other inorganic base.

## 【0092】

R 4 のアミノ基の保護基としては、t - ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、トリフルオロアセチル基、クロロアセチル基、9 - フルオレニルメチルオキシカルボニル基等の慣用のアミノ基保護基をいずれも好適に使用できる。

## 【0093】

化合物 [I V] 又はその塩と化合物 [V] 又はその塩との反応は、縮合剤 (例えば、O - ベンゾトリアゾール - 1 - イル - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート、DCC (ジシクロヘキシルカルボジイミド)、EDC (1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド)等) の存在下又は非存在下、適当な溶媒 (例えば、アセトニトリル、メタノール、エタノール等) 中又は無溶媒で、0 ~ 120 °C、とりわけ室温 ~ 80 °C で実施することができる。

## 【0094】

また反応を促進させるために、塩基 (炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、トリエチルアミン、ピリジン等) や、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾールなどの添加剤を上記縮合剤に添加することもできる。

## 【0095】

引き続き行われる化合物 [V I] のアミノ基保護基 (R 4) の除去は、常法により実施できるが、例えば、適当な溶媒 (例えば、メタノール、エタノール、ジオキサン、塩化メチレン等) 中又は無溶媒で、酸 (例えば、塩酸、硫酸などの無機酸、酢酸、トリフルオロ酢酸などの有機酸等) による処理、塩基 (例えば、水素化ナトリウム、炭酸ナトリウムなどの無機塩基、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基等) による処理又は接触還元 (例えば、水素雰囲気下中で、パラジウム炭素、水酸化パラジウム炭素等を用いて実施する) により、- 78 ~ 80 °C、とりわけ 0 °C ~ 室温で実施することができる。

## 【0096】

本発明の有効成分である化合物の原料化合物 [I I] は、例えば、国際公開特許 WO 98 / 19998、WO 00 / 34241、後記参考例 (参考例 1 または 2) などに記載の方法に準じて製造することができる。

## 【0092】

As protecting group of amino group of R4, t-butoxycarbonyl group, benzyloxycarbonyl group, trifluoroacetyl group, chloroacetyl group, 9-fluorenyl methyl oxycarbonyl group or other usual amino group protecting group in each case can be used for ideal.

## 【0093】

Of compound [IV] or its salt and compound [V] or its salt with or with solventless, 0-120 °, it can execute, reaction in presense or absence, suitable solvent (for example acetonitrile, methanol, ethanol etc) of condensing agent {for example O-benzotriazole - 1-yl - N, N and N' and N';, N' and N'; - tetramethyl uronium hexafluorophosphate, DCC (dicyclohexyl carbodiimide), EDC (1-ethyl - 3- (3-di methylamino propyl) carbodiimide) etc} especially with room temperature ~80 °.

## 【0094】

In addition in order to promote reaction, base (sodium carbonate, sodium hydrogen carbonate, triethylamine, pyridine etc) and, also to add to above-mentioned condensing agent it is possible 1-hydroxybenzotriazole or other additive.

## 【0095】

As for removal of amino group protecting group (R4) of compound [VI] which is done continuously, it can execute with conventional method, but with in or solventless for example suitable solvent (for example methanol, ethanol, dioxane, methylene chloride etc), it treats with acid (for example hydrochloric acid, sulfuric acid or other inorganic acid, acetic acid, trifluoroacetic acid or other organic acid etc), with base (for example sodium hydride, sodium carbonate or other inorganic base, triethylamine, diisopropyl ethylamine or other organic base etc) - 78 - 80 °, especially 0 ° - it can execute with room temperature with treatment or catalytic reduction (With for example hydrogen atmosphere Shimonaka, it executes making use of palladium-carbon, palladium hydroxide carbon etc).

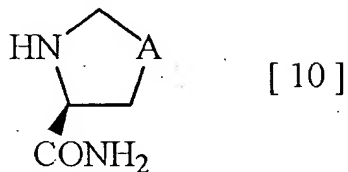
## 【0096】

It can produce starting material compound [II] of compound which is a active ingredient of the this invention, according to method which is stated in for example Published PCT Application WO 98/19998, WO 00/34241, postscript Reference Example (Reference Example 1 or 2) etc.

【0097】

例えば、化合物[11]は、一般式[10]

【0098】



【化16】

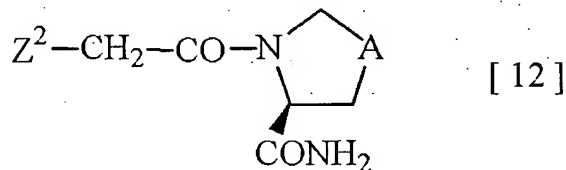
【0099】

(式中、記号は前記と同一意味を有する。)

で示される化合物と、一般式[11]Z<sup>2</sup>-CH(2)CO-Z<sup>3</sup>[11](式中、Z<sup>2</sup>及びZ<sup>3</sup>は同一又は異なって反応性残基を表す。)で示される化合物とを脱酸剤(例えば、トリエチルアミン等)の存在下、反応させ、一般式[12]

【0100】

【化17】



【0101】

(式中、記号は前記と同一意味を有する。)

で示される化合物を得、さらに生成物を常法により脱水剤(例えば、オキシ塩化リン、トリフルオロ酢酸無水物等)で処理することにより、得ることができる。

【0102】

Z<sup>2</sup>又はZ<sup>3</sup>の反応性残基としては、前記Z<sup>1</sup>と同様な慣用の反応性残基を好適に用いることができる。

【0103】

【0097】

As for for example compound [11], General Formula [10]

【0098】

[Chemical Formula 16]

【0099】

(In Formula, signal has same meaning as description above.)

So compound and General Formula [11] Z<sup>2</sup> which are shown -CH(2) compound which is shown with CO-Z<sup>3</sup> [11] (In Formula, Z<sup>2</sup> and Z<sup>3</sup> display alike or different reactivity residue .) under existing of deacidifying agent (for example triethylamine etc), reacting, General Formula [12]

【0100】

[Chemical Formula 17]

【0101】

(In Formula, signal has same meaning as description above.)

So you obtain compound which is shown, you can acquire by treating with drying agent (for example phosphorous oxychloride, trifluoroacetic acid anhydride etc) furthermore product with conventional method.

【0102】

As reactivity residue of Z<sup>2</sup> or Z<sup>3</sup>, usual reactivity residue which is similar to aforementioned Z<sup>1</sup> can be used for ideal.

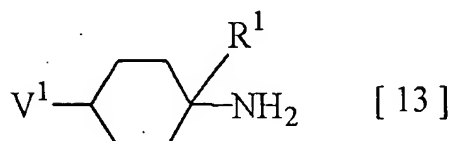
【0103】

原料化合物[111]は、具体的には、例えば、後記参考例(参考例3～14)に記載の方法と同様にして製造することができる。

【0104】

例えば、Xが-N(R3)-又は-O-である化合物[111]は、一般式[13]

【0105】



【化 18】

【0106】

(式中、V1は-NH(R3)-またはヒドロキシ基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。)

で示される化合物、そのアミノ基保護体又はそれらの塩と、一般式[14]R2-Z4[14](式中、Z4は反応性残基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。)で示される化合物とを、脱酸剤(例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基、水素化ナトリウム、炭酸カリウムなどの無機塩基等)の存在下又は非存在下に反応させ、必要に応じ、アミノ基の保護基を常法により脱保護することにより製造することができる。

【0107】

アミノ基の保護基としては、前記R4と同様な慣用の保護基をいずれも好適に用いることができる。

【0108】

Z4の反応性残基としては、前記Z1と同様な慣用の反応性残基を好適に用いることができる。

【0109】

例えば、Xが-CO-であり、R2が式

【0110】

Concretely, it can produce starting material compound [III], in same way as method which is stated in for example postscript Reference Example (Reference Example 3~14).

【0104】

for example X-N(R3)- or as for compound [III] which is a -O-, General Formula [13]

【0105】

[Chemical Formula 18]

【0106】

(In Formula, V1-NH(R3)- or displays hydroxyl group, other signal has same meaning as description above.)

So amino group protector or those salt and General Formula [14] R2 of compound, which is shown - reacting to presence or absence of deacidifying agent (for example triethylamine, diisopropyl ethylamine or other organic base, sodium hydride, potassium carbonate or other inorganic base etc), it can produce the compound which is shown with Z4 [14] (In Formula, Z4 displays reactivity residue, other signal has same meaning as description above.), doing according to need, the protecting group of amino group with conventional method by deprotection.

【0107】

As protecting group of amino group, usual protecting group which is similar to theaforementioned R4 in each case can be used for ideal.

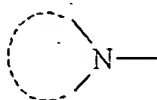
【0108】

As reactivity residue of Z4, usual reactivity residue which is similar to theaforementioned Z1 can be used for ideal.

【0109】

for example X being -CO-, R2-formula

【0110】



【化 19】

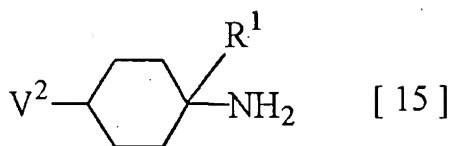
[Chemical Formula 19]

【0111】

で表される基である化合物[111]は、一般式[15]

【0112】

【化 20】



[ 15 ]

【0111】

So as for compound [III] which is a group which is displayed, General Formula [15]

【0112】

[Chemical Formula 20]

【0113】

(式中、V2は-COOHを表し、他の記号は前記と同一意味を有する。)

で示される化合物、そのアミノ基保護体又はそれらの塩と、一般式[16]R22-H [16](式中、R22は、式

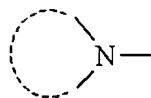
【0114】

【0113】

(In Formula, -COOH you display V2, other signal has samemeaning as description above.)

In Formula, as for R22, formulaSo amino group protector or those salt and General Formula [16] R22 of compound, which is shown -H [16]

【0114】



【化 21】

[Chemical Formula 21]

【0115】

で表される(1)置換されていてもよい単環、二環もしくは三環式含窒素複素環基又は(2)置換されていてもよいアミノ基を表し、水素原子とともに環状又は鎖状のアミンを形成する。

)

で示される化合物又はその塩とを、縮合剤(1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド等)の存在下に反応させ、

【0115】

So (1) optionally substitutable monocycle, two ring or tricyclic nitrogen-containing heterocyclic group or (2) which are displayed optionally substitutable amino group is displayed, with hydrogen atom amine of cyclic or chain is formed.

)

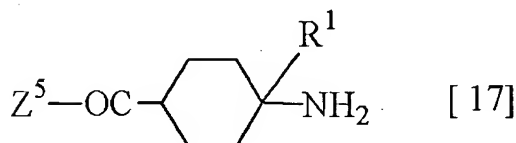
So reacting under existing of condensing agent (1-ethyl-3-(3-di methylamino propyl) carbodiimide etc), it can produce compound or its salt which is shown, doing according to need,

必要に応じ、アミノ基の保護基を常法により脱保護することにより製造することができる。

【0116】

あるいは、Xが-CO-である化合物[11]は、一般式[17]

【0117】



【化22】

【0118】

(式中、Z5は反応性残基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。)

で示される化合物、そのアミノ基保護体又はそれらの塩と、一般式[18]  $R_2 - Sn(R_5)_3$  (式中、R5は低級アルキル基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。) 示される化合物とをパラジウム触媒(例えば、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウムなど)の存在下に反応させることにより得ることができる。

【0119】

アミノ基の保護基としては、前記R4と同様な慣用の保護基をいずれも好適に用いることができる。

また、Z5の反応性残基としては、前記Z1と同様な慣用の反応性残基を好適に用いることができる。

【0120】

あるいはまた、Xが-N(R3)-である化合物[11]は、一般式[19]

【0121】

【化23】

protecting group of amino group with conventional method by deprotection.

【0116】

Or, as for compound [III] where X is -CO-, General Formula [17]

【0117】

[Chemical Formula 22]

【0118】

(In Formula, Z5 displays reactivity residue, other signal has samem meaning as description above.)

So amino group protector or those salt and General Formula [18]  $R_2$  of compound, which is shown -Sn (R5) (3) [18] (In Formula, R5 displays lower alkyl group, other signal has samem meaning as description above.) compound which is shown can be acquired by reacting under existing of palladium catalyst (Such as for example dichloro screw (triphenyl phosphine) palladium).

【0119】

As protecting group of amino group, usual protecting group which is similar to theaforementioned R4 in each case can be used for ideal.

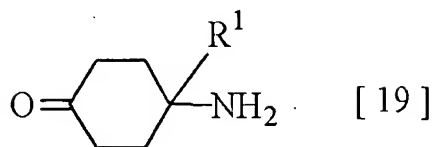
In addition, usual reactivity residue which is similar to aforementioned Z1 as reactivity residue of Z5, can be used for ideal.

【0120】

and/or, X -N (R3) - as for compound [III] which is, General Formula [19]

【0121】

[Chemical Formula 23]



【0122】

(式中、記号は前記と同一意味を有する。)

で示される化合物、そのアミノ基保護体又はそれらの塩と、一般式[20]R<sup>2</sup>-V<sup>3</sup>[20](式中、V<sup>3</sup>は-N(R<sup>3</sup>)Hを表し、他の記号は前記と同一意味を有する。)示される化合物とを、還元剤(トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムなど)の存在下に反応させ、必要に応じ、アミノ基の保護基を常法により脱保護することにより製造することができる。

【0123】

アミノ基の保護基としては、前記R<sup>4</sup>と同様な慣用の保護基をいずれも好適に用いることができる。

【0124】

原料化合物[10]~[20]は、既知方法または後記参考例に記載の方法と同様にして製造できる。

シクロヘキサン環を基準平面とするトランス体の原料化合物[111]を得る場合、各々、トランス体の原料シクロヘキサン化合物(化合物[13]、[15]、[17]など)を用いればよい。

【0125】

また、原料化合物[1V]は、例えば、下図のように、後記製造例(製造例3-1(1)~(3)項)の記載の方法と同様にするかまたはこれに準じ、製造することができる。

(図中、Z<sup>6</sup>は、反応性残基を表し、R<sup>4</sup>はアミノ基保護基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。)

Z<sup>6</sup>の反応性残基としては、前記Z<sup>1</sup>と同様な慣用の反応性残基を好適に用いることができる。

【0126】

【化24】

[0122]

(In Formula, signal has same meaning as description above.)

So amino group protector or those salt and General Formula [20] R<sup>2</sup> of compound, which is shown - V<sup>3</sup> [20] (In Formula, V<sup>3</sup>-N(R<sup>3</sup>) displays H, other signal has the same meaning as description above.) reacting under existing of reductant (Such as triacetoxy sodium borohydride), it can produce compound which is shown, doing according to need, protecting group of amino group with conventional method by deprotection.

[0123]

As protecting group of amino group, usual protecting group which is similar to the aforementioned R<sup>4</sup> in each case can be used for ideal.

[0124]

starting material compound [10] - it can produce [20], in same way as method which is stated in known method or postscript Reference Example.

When starting material compound [III] of trans isomer which designates cyclohexane ring as standard flat surface is obtained, each, starting material cyclohexane compound (compound [13], [15], such as [17]) of trans isomer should have been used.

[0125]

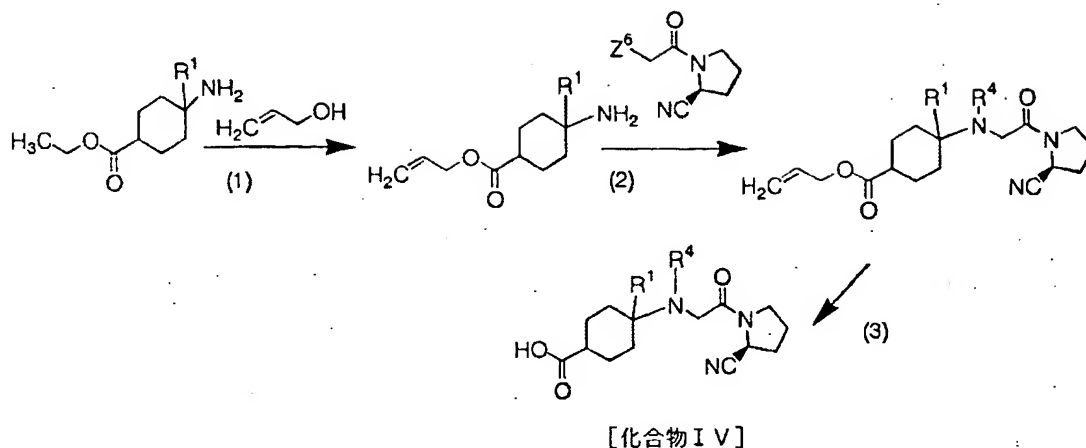
In addition, like for example lower drawing, although postscript Production Example (Production Example 3-1(1)-Claim (3)) it makes starting material compound [IV], similar, or to method which is stated it can produce according to this.

(in the diagram, Z<sup>6</sup> displays reactivity residue, R<sup>4</sup> displays amino group protecting group, other signal has same meaning as description above.)

As reactivity residue of Z<sup>6</sup>, usual reactivity residue which is similar to the aforementioned Z<sup>1</sup> can be used for ideal.

[0126]

[Chemical Formula 24]



## 【0127】

上記のようにして製造される本発明の有効成分である化合物[ I ]もしくはその原料化合物は、遊離のままあるいはその塩として単離され、精製される。

塩は、通常用いられる造塩処理に付すことにより製造できる。

単離精製は、抽出、濃縮、結晶化、ろ過、再結晶、各種クロマトグラフィーなど通常の化学的操作を適用して実施できる。

## 【0128】

なお、本発明の有効成分である化合物には、ラセミ体、光学活性体、ジアステレオマーなどの光学異性体が単独であるいは混合物として存在し得る。

立体化学的に純粋な異性体は、立体化学的に純粋な原料化合物を用いるか、あるいは一般的なラセミ分割法にて光学異性体を分離することにより導くことができる。

また、ジアステレオマーの混合物は、常法、例えば分別結晶化またはクロマトグラフィーなどにより分離できる。

## 【0129】

## 【実験例】

D P P I V 阻害活性の測定本発明の有効成分(後記製造例記載化合物)を検体として、ヒト血清D P P I V に対する阻害活性を、文献(D i a b e t e s 第47巻第1253 - 1258頁(1998年)、WO98 / 19998等)

## [0127]

compound which is a active ingredient of this invention which is produced asdescription above [I] or starting material compound is isolated is refined as free wayor its salt .

As for salt , it attaches on structure salt treatment which usually, isused and it can produce due to especially.

Applying conventional chemical operation such as extraction, concentration, crystallization , filtration and recrystallization , various chromatography , it can execute isolation and purification .

## [0128]

Furthermore, racemate , optical isomer , diastereomer or other optical isomer being alone or it can exist in compound which is a active ingredient of this invention as mixture .

pure isomer uses pure starting material compound for stereochemical in stereochemical , or it is possible to lead by separating optical isomer with general racemic resolution method .

In addition, it can separate mixture of diastereomer , due to conventional method , for example fractional crystallization or chromatography etc.

## [0129]

## [Test(s)]

With active ingredient (Postscript Production Example statement compound ) of measurement this invention of D P P I V inhibiting activity as the test agent , according to method which states inhibiting activity for the human blood serum D P P I V , in literature {Diabetes Vol.47 12th 53-

記載の方法に準じて以下のようにして測定した。

【0130】

検体を、ジメチルスルホキシドに溶解後、順次緩衝液(40 mM HEPES, pH 7.6)にて希釈し、終濃度 3 p M ~ 10 μM の検体溶液(ジメチルスルホキシドの終濃度: 0.1%)を調製した。

ヒト血清 25 μl に、前記緩衝液 150 μl 及び検体溶液 25 μl を添加し、37°C で 10 分間保温した。

その後、基質としてグリシル-L-プロリン p-ニトロアニリドトシレート ((株)ペプチド研究所製 Gly-Pro-pNA-Tos) 溶液 50 μl を添加し(基質の終濃度: 0.234 mM)、反応を開始した。

37°C で 20 分間保温して反応を行い、その間、405 nm の吸光度変化をモニターすることにより、DPPIV 活性を測定した。

各検体の DPPIV 阻害活性として 50% 阻害濃度を求め、表 9 に示した。

【0131】

上記実験により、本発明の有効成分が優れた DPPIV 阻害作用を有することが明らかとなった。

【0132】

【製造例】

製造例 1 a - 1

(S)

- 1 - ブロモアセチル - 2 - シアノピロリジン(後記参考例 1) 100 mg と N - (5 - ニトロ - 2 - ピリジル) - trans - 1,4 - シクロヘキサジアミン(後記参考例 3 - 1) 327 mg のアセトニトリル - メタノール溶液を、室温で 15 時間攪拌する。

反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出する。

抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。

残渣をジオールカラムクロマトグラフィー(溶媒: 0 - 10% メタノール - クロロホルム)で精製し油状物を得る。

1258page (1998), WO 98/19998 etc} it measured like below.

【0130】

test agent, in dimethyl sulfoxide after melting, was diluted with sequential buffer (40 mM HEPES, pH 7.6), test agent solution (final concentration :0.1 % of dimethyl sulfoxide) of final concentration 3 pm - 10;mu M was manufactured.

In human blood serum 25;mu l, it added aforementioned buffer 150;mu l and test agent solution 25;mu l, 37 \* with 10 min temperature-holding did.

After that, glycyl - l-proline p-nitro anilide tosylate {Peptide Research Laboratories make Gly - Pro - pna & Tos} solution 50;mu l was added as the substrate and (final concentration :0.234mM of substrate), reaction was started.

37 \* with 20 min temperature-holding doing, it reacted, it measured DPPIV activity at that time, by monitor doing absorbance change of 405 nm.

It sought 50% inhibition concentration as DPPIV inhibiting activity of each test agent, showed in the Table 9.

【0131】

With above-mentioned experiment, it became clear to possess the DPPIV inhibition where active ingredient of this invention is superior.

【0132】

【Production Example(s)】

Production Example 1 a - 1

(S)

- 1 -bromo acetyl - 2- cyano pyrrolidine (Postscript Reference Example 1) 100 mg and N- (5 -nitro - 2- pyridyl) -trans - 1,4- cyclohexane diamine (Postscript Reference Example 3- 1) acetonitrile - methanol solution of 327 mg, 15 hours is agitated with room temperature.

In reaction mixture it extracts with chloroform including water.

extracted liquid after drying, solvent vacuum distillation is done with anhydrous sodium sulfate.

residue is refined with diol column chromatography {solvent :0- 10% methanol -chloroform} and oil is obtained.

それを酢酸エチル 0.5 ml - クロロホルム 0.5 ml に溶解し、2 N 塩酸 - エーテル 1.0 ml、次いでエーテル 2 ml を加え、析出した沈殿を濾取し、エーテル洗浄して、(S) - 2 - シアノ - 1 - { trans - 4 - (5 - ニトロ - 2 - ピリジルアミノ)シクロヘキシルアミノ } アセチルピロリジン・2 塩酸塩(表 1 a 製造例 1 a - 1)を得る。

## 【0133】

製造例 1 a - 2 ~ 1 d - 152

(S)

- 1 - ブロモアセチル - 2 - シアノピロリジンと対応原料化合物を用い、前記製造例 1 a - 1 と同様に処理して、後記表 1 a ~ 1 d (製造例 1 a - 2 ~ 1 a - 89、1 b - 1 ~ 1 b - 71、1 c - 1 ~ 1 c - 52、1 d - 1 ~ 1 d - 152)の化合物を得る。

(なお、対応原料化合物は、後記参考例と同様の方法、既知方法、もしくはそれらを組合せた方法により得る。)

但し、製造例 1 d - 77 の化合物は、trans - 4 - (1 - ピペラジニルカルボニル)シクロヘキシルアミンを原料として用いることにより得られる。

## 【0134】

また、製造例 1 c - 39 の化合物(すなわち、(S) - 2 - シアノ - 1 - { trans - 4 - ((N - カルボキシメチル - N - メチルアミノ)カルボニル)シクロヘキシルアミノ } アセチルピロリジン・塩酸塩)は、製造例 1 c - 38 の化合物(すなわち、(S) - 2 - シアノ - 1 - { trans - 4 - ((N - tert - ブトキシカルボニルメチル - N - メチルアミノ)カルボニル)シクロヘキシルアミノ } アセチルピロリジン)をトリフルオロ酢酸で処理した後、塩酸で処理することにより得られる。

## 【0135】

また、製造例 1 d - 14 の化合物(すなわち、(S) - 2 - シアノ - 1 - { trans - 4 - (1 - ピペラジニルカルボニル)シクロヘキシルアミノ } アセチルピロリジン・2 塩酸塩)は、製造例 1 d - 70 の化合物のフリー体((S) - 2 - シアノ - 1 - { trans - 4 - (4 - ベンジルオキシカルボニル - 1 - ピペラジニルカルボニル)シクロヘキシルアミノ } アセチルピロリジン)をトリメチルシリルヨ

It melts that in ethylacetate 0.5ml - chloroform 0.5ml, it filters precipitation which was precipitated 2 N hydrochloric acid - ether 1.0ml, including ether 2ml next, ether washes, (S) - 2 - cyano - 1 - obtains {trans - 4 - (5 - nitro - 2 - pyridyl amino) cyclohexyl amino } acetyl pyrrolidine \*dihydrochloride (Table 1 a Production Example 1 a - 1).

## 【0133】

Production Example 1 a - 2 - 1 d - 152

(S)

- Treating in same way as description above Production Example 1 a - 1 1 -bromo acetyl - 2 - cyano pyrrolidine and making use of corresponding raw material compound, you obtain compound of postscript Table 1 a - 1 D (Production Example 1 a - 2 - 1 a - 89 and 1 b - 1 - 1 b - 71 and 1 c - 1 - 1 c - 52 and 1 d - 1 - 152).

(Furthermore, as for corresponding raw material compound, method of being similar to the postscript Reference Example. Known method. You obtain or with method which combines those.)

However, as for compound of Production Example 1 d - 77, it is acquired trans - 4 - (1 - piperazinyl carbonyl) cyclohexylamine as starting material by using.

## 【0134】

In addition, compound (namely, (S) - 2 - cyano - 1 - {trans - 4 - { (N - carboxymethyl - N - methylamino) carbonyl } cyclohexyl amino } acetyl pyrrolidine \*acetate) of Production Example 1 c - 39 after treating compound (namely, (S) - 2 - cyano - 1 - {trans - 4 - { (N - t - butoxy carbonyl methyl - N - methylamino) carbonyl } cyclohexyl amino } acetyl pyrrolidine) of Production Example 1 c - 38 with trifluoroacetic acid, is acquired by treating with hydrochloric acid.

## 【0135】

In addition, compound (namely, (S) - 2 - cyano - 1 - {trans - 4 - (1 - piperazinyl carbonyl) cyclohexyl amino } acetyl pyrrolidine \*dihydrochloride) of Production Example 1 d - 14 is acquired, free compound of the compound of Production Example 1 d - 70 (S) - 2 - cyano - 1 - treating {trans - 4 - (4 - benzyloxycarbonyl - 1 - piperazinyl carbonyl) cyclohexyl amino } acetyl pyrrolidine) with the trimethylsilyl iodide.

ージドで処理して得られる。

【0136】

製造例 2 - 1 ~ 2 - 2

( 1 )

4 - t e r t - ブトキシカルボニルアミノ - 4 - メチルシクロヘキサノン(参考例 6 - 1 (3)項の化合物) 600mg、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 783mg、3 - シアノアニリン 343mg、酢酸 159mg、およびジクロロエタン 6ml の混合物を室温で 16 時間攪拌する。

飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈後、クロロホルムで抽出する。

抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去する。

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶媒：ヘキサン - 酢酸エチル(4 : 1)→(1 : 1)〕で精製することにより、N - t e r t - ブトキシカルボニル - 1 - メチル - c - 4 - (3 - シアノ - フェニルアミノ) - r - 1 - シクロヘキシルアミン 304mg 及び N - t e r t - ブトキシカルボニル - 1 - メチル - t - 4 - (3 - シアノ - フェニルアミノ) - r - 1 - シクロヘキシルアミン 292mg を得る。

【0137】

( 2 )

前記(1)で得られる N - t e r t - ブトキシカルボニル - 1 - メチル - c - 4 - (3 - シアノ - フェニルアミノ) - r - 1 - シクロヘキシルアミン 243mg を 4N 塩酸 / ジオキサン 2ml およびエタノール 2ml の混合液中、室温で 15 時間攪拌する。

反応液を濃縮後、残渣に(S) - 1 - ブロモアセチル - 2 - シアノピロリジン 320mg、トリエチルアミン 0.6ml、アセトニトリル 3.5ml、メタノール 1ml を加え、室温で 15 時間攪拌する。

飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈後、クロロホルムで抽出する。

抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去する。

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶媒：クロロホルム - メタノール(50 : 1)〕で精製することにより得られる化合物 1

[0136]

Production Example 2- 1~2- 2

(1)

4 - t - butoxy carbonyl amino - 4 - methyl cyclohexanone (compound of Reference Example 6- 1 Claim (3)) 600 mg , triacetoxysodium borohydride 783mg , 3 - cyano aniline 343mg , acetic acid 159mg , and mixture of dichloroethane 6ml 16 hours are agitated with room temperature .

With saturated aqueous sodium bicarbonate solution after diluting, it extracts with chloroform .

extracted liquid is dried with anhydrous sodium sulfate , solvent vacuum distillation is done.

N - t - butoxy carbonyl - 1 - methyl - c - 4 - (3 - cyano - phenylamino ) - r - 1 - cyclohexylamine 304mg and n - t - butoxy carbonyl - 1 - methyl - t - 4 - (3 - cyano - phenylamino ) - r - 1 - cyclohexylamine 292mg is obtained by refining residue with silica gel column chromatography {solvent : hexane - ethylacetate (4 : 1 ) \* (1 : 1 ) } .

[0137]

(2)

N - t - butoxy carbonyl - 1 - methyl - c - 4 which is acquired with aforementioned (1) - (3 - cyano - phenylamino ) the - r - 1 - cyclohexylamine 243mg 4 n hydrochloric acid / dioxane 2ml and in mixed solution of ethanol 2ml , 15 hours is agitated with room temperature .

reaction mixture after concentrating, 15 hours is agitated with room temperature (S) - 1 - bromo acetyl - 2 - cyano pyrrolidine 320mg , triethylamine 0.6ml , aceto nitrile 3.5ml , methanol 1ml including to residue .

With saturated aqueous sodium bicarbonate solution after diluting, it extracts with chloroform .

extracted liquid is dried with anhydrous sodium sulfate , solvent vacuum distillation is done.

hydrochloric acid treatment doing compound 154mg which is acquired by refining residue with silica gel column chromatography {solvent : chloroform - methanol (50 : 1 ) } ,

5.4 mg を塩酸処理して、(S)-2-シアノ-1-[(1-メチル-4-(3-シアノ-フェニルアミノ)-1-シクロヘキシルアミノ)アセチルピロリジン・2塩酸塩(表2 製造例2-1)を得る。

[0138]

(3)

前記(1)で得られるN-tert-ブトキシルカルボニル-1-メチル-4-(3-シアノ-フェニルアミノ)-1-シクロヘキシルアミンを用い、(2)と同様に処理することにより、(S)-2-シアノ-1-[(1-メチル-4-(3-シアノ-フェニルアミノ)-1-シクロヘキシルアミノ)アセチルピロリジン・2塩酸塩(表2 製造例2-2)を得る。

[0139]

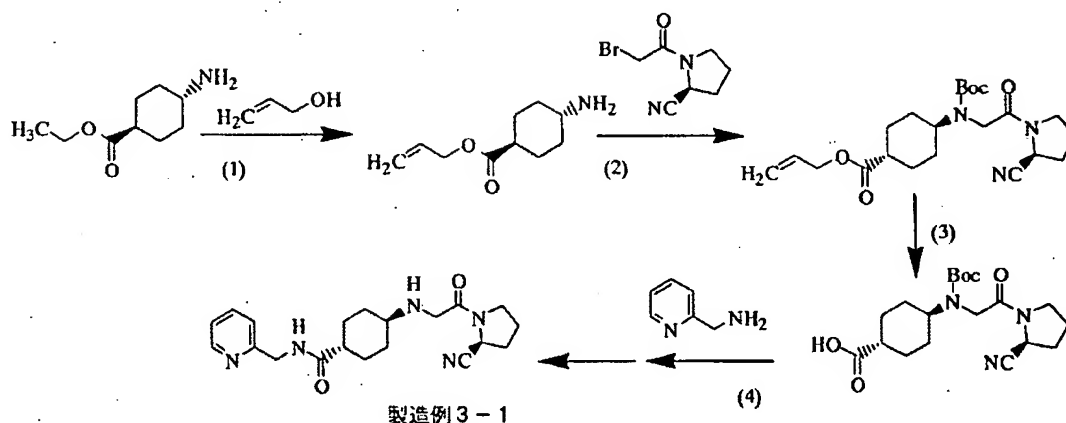
製造例 2-3~2-8 対応原料化合物を用い、製造例2-1~2-2と同様に処理して、表2 製造例2-3~2-8の化合物を得る。

[0140]

製造例 3-1

[0141]

[化25]



[0142]

(1)

(S)-2-cyano-1-[(1-methyl-4-(3-cyano-phenylamino)-R-1-cyclohexyl amino) acetyl pyrrolidine \*dihydrochloride (Table 2 Production Example 2-1).

[0138]

(3)

(S)-2-cyano-1-[(1-methyl-4-(3-cyano-phenylamino)-R-1-cyclohexyl amino) acetyl pyrrolidine \*dihydrochloride (Table 2 Production Example 2-2) is obtained by treating in same way N-tert-butoxycarbonyl-1-methyl-4-cyano-1-pyrrolidine which is acquired with aforementioned (1)-(3-cyano-phenylamino) making use of R-1-cyclohexylamine, (2) with.

[0139]

Making use of Production Example 2-3~2-8 corresponding raw material compound, treating in same way as Production Example 2-1~2-2, you obtain compound of Table 2 Production Example 2-3~2-8.

[0140]

Production Example 3-1

[0141]

[Chemical Formula 25]

[0142]

(1)

trans - 4 - エトキシカルボニルシクロヘキシルアミン・塩酸塩 5.0 g を水に溶解し、炭酸カリウムを加えアルカリ性とした後にクロロホルムで抽出する。

抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。

残渣と p - トルエンスルホン酸一水和物 5.1 g、及びアリルアルコール 50 ml の混合物を 48 時間加熱還流する。

反応液を濃縮後、クロロホルムにて希釈する。

クロロホルム溶液を炭酸カリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮する。

残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶媒: クロロホルム - メタノール - アンモニア水 (500: 10: 1)) で精製して、trans - 4 - (2 - プロペニルオキシカルボニル)シクロヘキシルアミン 3.29 g を得る。

【0143】

(2)

前記(1)で得られる化合物 507 mg、(S) - 1 - ブロモアセチル - 2 - シアノピロリジン 400 mg、N, N - ジイソプロピルエチルアミン 714 mg、及びアセトニトリル 4 ml の混合物を 50 °C で 12 時間撹拌する。

室温まで冷却後、反応液に N, N - ジイソプロピルエチルアミン 476 mg、次いで、ジ - tert - ブチルジカルボナート 803 mg のアセトニトリル溶液 4 ml を加え、室温で 3 時間撹拌する。

反応液を濃縮後、酢酸エチルにて希釈する。

酢酸エチル溶液を 10 % - クエン酸水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮する。

残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶媒: クロロホルム - メタノール - (100: 1)) で精製することにより、(S) - 2 - シアノ - 1 - (N - tert - ブトキシカルボニル - trans - 4 - (2 - プロペニルオキシカルボニル)シクロヘキシルア

It melts trans - 4 - ethoxy carbonyl cyclohexylamine \*acetate 5.0 g in water, after making alkalinity including the potassium carbonate, it extracts with chloroform.

extracted liquid is washed with saturated saline; after drying, solvent vacuum distillation is done with anhydrous sodium sulfate.

mixture of residue and p-toluenesulfonic acid monohydrate 5.1 g, and allyl alcohol 50ml is done 48 hour heating and refluxing.

reaction mixture after concentrating, is diluted with chloroform.

aqueous potassium carbonate solution, water, you wash chloroform solution with saturated saline, after drying and under vacuum concentrate with anhydrous sodium sulfate.

Refining residue with silica gel flush column chromatography {solvent: chloroform - methanol - ammonia water (500: 10: 1)}, you obtain trans - 4 - (2 - propenyl oxycarbonyl) cyclohexylamine 3.29 g.

【0143】

(2)

compound 507mg, which is acquired with aforementioned (1) (S) - 1 - bromo acetyl - 2 - cyano pyrrolidine 400mg, N,N-diisopropylethylamine 714mg, and mixture of acetonitrile 4ml is agitated 50 °C with 12 hours.

To room temperature after cooling, in reaction mixture 3 hours it agitates with the room temperature N,N-diisopropylethylamine 476mg, next, including acetonitrile solution 4ml of di-tert-butyl dicarbonate 803mg.

reaction mixture after concentrating, is diluted with ethylacetate.

10% - citric acid aqueous solution, water, you wash ethylacetate solution with saturated saline, after drying and under vacuum concentrate with anhydrous sodium sulfate.

(S) - 2 - cyano - 1 - (N - tert - butoxy carbonyl - trans - 4 - (2 - propenyl oxycarbonyl) cyclohexyl amino) acetyl pyrrolidine 658mg is obtained by refining residue with the silica gel flush column chromatography {solvent: chloroform - methanol - (100: 1)}.

ミノ)アセチルピロリジン 658mg を得る。

[0144]

(3)

前記(2)で得られる化合物 600mg、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム 165mg、ギ酸アンモニウム 271mg、及びジオキサン 6ml の混合物を 50℃で 1時間撹拌する。

冷却後、反応混合物を水に注ぎ、クロロホルムで抽出する。

抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。

残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(溶媒:クロロホルム-メタノール(50:1))で精製することにより、(S)-2-シアノ-1-(N-tert-ブトキシカルボニル-trans-4-カルボキシシクロヘキシルアミノ)アセチルピロリジン 394mg を得る。

[0145]

(4)

前記(3)で得られる化合物 150mg、2-アミノメチルピリジン 64mg、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド 114mg、及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 80mg、のN,N-ジメチルホルムアミド 2ml 溶液を室温で 24時間撹拌する。

反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水を加えクロロホルムで抽出する。

抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。

残渣をアセトニトリル 3ml に溶解し、氷冷下トリメチルシリルヨード 118mg のアセトニトリル溶液 1ml を滴下し、室温にて 30分撹拌する。

反応混合物にメタノール及び水を加えてしばらく撹拌し、飽和炭酸水素ナトリウム水で中和後、クロロホルムで抽出する。

抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。

[0144]

(3)

compound 600mg, tetrakis (triphenyl phosphine) palladium 165mg, ammonium formate 271mg, and mixture of dioxane 6ml which are acquired withaforementioned (2) are agitated 50 \* with 1 hour .

After cooling, you pour reaction mixture to water, extract with the chloroform .

extracted liquid is washed with saturated saline , after drying, solvent vacuum distillation is done with anhydrous sodium sulfate .

(S) - 2 -cyano - 1 - (N - t - butoxy carbonyl - trans - 4 - carboxy cyclohexyl amino ) acetyl pyrrolidine 394mg is obtained by refining residue with the silica gel flush column chromatography {solvent :chloroform - methanol (50: 1) } .

[0145]

(4)

compound 150mg, 2- aminomethyl pyridine 64mg, 1- ethyl - 3- which is acquired with aforementioned (3) (3 -di methylamino propyl ) -carbodiimide 114mg, and 1-hydroxybenzotriazole 80mg, N,N-dimethylformamide 2ml solution 24 hours is agitated with room temperature .

In reaction mixture it extracts with chloroform including saturated aqueous sodium bicarbonate .

extracted liquid is washed with saturated saline , after drying, solvent vacuum distillation is done with anhydrous sodium sulfate .

It melts residue in acetonitrile 3ml , drips acetonitrile solution 1ml of under ice cooling trimethylsilyl iodide 118mg , 30minutes agitates with room temperature .

It agitates for a while to reaction mixture including methanol and thewater, with saturated aqueous sodium bicarbonate after neutralizing, extracts with chloroform .

extracted liquid saturated aqueous sodium bicarbonate , water, is washed with saturated saline , after drying, the solvent vacuum distillation is done with anhydrous sodium sulfate .

残渣をジオールクロマトグラフィー〔溶媒：クロロホルム〕で精製することにより、油状物質を得る。

これを酢酸エチル 1 ml に溶解し、1 N 塩酸-エーテル 0.5 ml、次いでエーテル 2 ml を加え、析出した沈殿をエーテル洗浄して、(S)-2-シアノ-1-(trans-4-(2-ピリジルメチルアミノカルボニル)シクロヘキシルアミノ)アセチルピロリジン・2塩酸塩(表3 製造例3-1) 106 mg を得る。

【0146】

製造例 3-2-3-12

(S)

-2-シアノ-1-(N-tert-ブトキシカルボニル-trans-4-カルボキシシクロヘキシルアミノ)アセチルピロリジン(前記製造例3-1の(3)項の化合物)および対応原料化合物を用い、製造例3-1の(4)項と同様に処理して、表3 製造例3-2-3-12の化合物を得る。

【0147】

製造例 4-1-4-32

(R)

-3-クロロアセチル-4-シアノチアゾリジン(後記参考例2の化合物) 100 mg と N-(5-ニトロ-2-ピリジル)-trans-1,4-シクロヘキサジアミン 372 mg のアセトニトリル 2 ml -メタノール 1 ml 溶液を、室温で、15時間攪拌する。

反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出する。

抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。

残渣をジオールカラムクロマトグラフィー〔溶媒：0-5%メタノール-クロロホルム〕で精製することにより油状物を得る。

これを酢酸エチル 0.5 ml -クロロホルム 0.5 ml に溶解し、2 N 塩酸-エーテル 1.0 ml、次いでエーテル 2 ml を加え、析出した沈殿を濾取し、エーテル洗浄することにより、(R)-4-シアノ-3-(trans-4-(5-ニトロ-2-ピリジルアミノ)シクロヘキシルアミノ)アセチルチアゾリジン・2塩酸塩(表4 製造例4-1) 173 mg

oil is obtained by refining residue with diol chromatography {solvent :chloroform }.

It melts this in ethylacetate 1ml, ether washing precipitation which was precipitated 1 N hydrochloric acid \*ether 0.5ml, including ether 2ml next, (S)-2-cyano-1-the {trans-4-(2-pyridyl methylamino carbonyl) cyclohexyl amino } acetyl pyrrolidine \*dihydrochloride (Table 3 Production Example 3-1) it obtains 106 mg.

【0146】

Production Example 3-2-3-12

(S)

- Claim of Production Example 3-1 (4) with treating in same way 2-cyano-1- making use of (N-t-butoxy carbonyl-trans-4-carboxy cyclohexyl amino) acetyl pyrrolidine (compound of Claim (3) of aforementioned Production Example 3-1) and corresponding raw material compound, you obtain compound of Table 3 Production Example 3-2-3-12.

【0147】

Production Example 4-1-4-32

(R)

-3-chloro acetyl-4-cyano thiazolidine (compound of postscript Reference Example 2) 100 mg and N-(5-nitro-2-pyridyl)-trans-1,4-cyclohexane diamine 372mg acetonitrile 2ml -methanol 1ml solution is agitated, with room temperature, 15 hours.

In reaction mixture it extracts with chloroform including water.

extracted liquid after drying, solvent vacuum distillation is done with anhydrous sodium sulfate.

oil is obtained by refining residue with diol column chromatography [solvent :0-5% methanol -chloroform ].

This is melted in ethylacetate 0.5ml -chloroform 0.5ml, precipitation which was precipitated 2 N hydrochloric acid - ether 1.0ml, including ether 2ml next, is filtered, (R)-4-cyano-3-{trans-4-(5-nitro-2-pyridyl amino) cyclohexyl amino } acetyl thiazolidine \*dihydrochloride (Table 4 Production Example 4-1) 173 mg are obtained ether by washing.

gを得る。

【0148】

また、対応原料化合物を用い、前記と同様にして表4 製造例4-2~4-32の化合物を得る。

【0149】

参考例 1文献(WO 98 / 19998)記載の方法に従い、L-プロリンアミド(市販品)およびブロモアセチルプロマイドを反応させたのち脱水反応させることにより、(S)-1-ブロモアセチル-2-シアノピロリジンを得る。

【0150】

参考例 2文献(Ashworths, Bioorg. Med. Chem. Lett., 第6巻、第2745-2748頁、1996年)記載の方法に従い、L-チオプロリンアミド塩酸塩を合成する。

得られるL-チオプロリンアミド塩酸塩5.00gとトリエチルアミン8.67mlのジクロロメタン150ml溶液に氷冷下クロロアセチルクロリド2.36mlを加え、同温で1時間攪拌する。

反応液にピリジン4.8ml及びトリフルオロ酢酸無水物8.4mlのジクロロメタン溶液を加え、更に室温で1時間攪拌する。

反応液を10% HCl水溶液及び水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、減圧濃縮した後、残渣をエーテルより結晶化することにより、(R)-3-クロロアセチル-4-シアノチアゾリジン4.82gを黄褐色結晶として得る。

【0151】

参考例 3-1~3-405-ニトロ-2-クロロピリジン(2.50 g)及びtrans-1,4-シクロヘキサジアミン(5.40 g)のエタノール(15 ml)-テトラヒドロフラン(10 ml)溶液を室温で5日間攪拌する。

沈殿を濾去し、濾液を減圧濃縮する。

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:クロロホルム-メタノール-濃アンモニア水(20:4:1))で精製し、酢酸エチルより結晶化して、N-(5-ニトロ-2-ピリジル)-trans-1,4-シクロヘキサ

【0148】

In addition, compound of Table 4 Production Example 4-2~4-32 is obtained making use of the corresponding raw material compound, to similar to description above.

【0149】

After reacting, (S)-1-bromo acetyl-2-cyano pyrrolidine is obtained by dehydration reaction doing in accordance with method which is stated in Reference Example one text Ken (WO 98/19998), the L-proline amide (commercial product) and bromo acetyl bromide.

【0150】

L-thio proline amide acetate is synthesized in accordance with method which is stated in Reference Example 2 literature (Ashworth and others and Bioorg. Med. Chem. Lett. Volume 6, second 745-2748 page, 1996).

In dichloromethane 150ml solution of L-thio proline amide acetate 5.00 g and triethylamine 8.67ml which are acquired 1 hour it agitates with same temperature including under ice cooling chloroacetyl chloride 2.36ml.

To reaction mixture furthermore 1 hour it agitates with room temperature including dichloromethane solution of pyridine 4.8ml and trifluoroacetic acid anhydride 8.4ml.

You wash reaction mixture with 10% HCl water solution, and water dry with magnesium sulfate, you can filtration and vacuum concentration after doing, residue by crystallization doing, (R)-3-chloro acetyl-4-cyano thiazolidine 4.82 G as yellow-brown crystal from ether.

【0151】

Reference Example 3-1~3-405-nitro-2-chloro pyridine (2.50 G) and ethanol of trans-1,4-cyclohexane diamine (5.40 G) (15 ml)-tetrahydrofuran (10 ml) solution 5 day is agitated with room temperature.

Precipitation is filtered, filtrate vacuum concentration is done.

It refines with solvent: chloroform-methanol-concentrated ammonia water (20:4:1), crystallization does from ethylacetate, N-(5-nitro-2-pyridyl)-trans-1,4-cyclohexane diamine obtains (Table 5 Reference Example 3-1). residue silica gel column chromatography

ンジアミン(表5 参考例3-1)を得る。

【0152】

また、対応原料化合物を用い、前記と同様に処理して、表5 参考例3-2~3-40の化合物を得る。

【0153】

参考例 3-41~3-444-ニトロフルオロベンゼン(1.69g)及びtrans-1,4-シクロヘキサジアミン(4.1g)のN,N-ジメチルアセトアミド(30ml)溶液を144°Cで3日間攪拌する。

冷却後、反応液に飽和炭酸カリウム水溶液を加え、反応混合物を酢酸エチルで抽出し、抽出液を炭酸カリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。

残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー[溶媒:クロロホルム-メタノール-アンモニア(90:10:1)]で精製し、溶媒を留去して、trans-N-(4-ニトロフェニル)-1,4-シクロヘキサジアミン(表5 参考例3-41)(2.31g)を得る。

【0154】

また、対応原料化合物を用い、同様にして、表5 参考例3-42~3-44の化合物を得る。

【0155】

参考例 3-45~3-47 N-tert-ブトキシカルボニル-trans-1,4-シクロヘキサジアミン 1.23g、2-クロロ-3-ニトロピリジン 1-オキシド 1.0g 及びジメチルアミノピリジン 700mgのエタノール 25mL 溶液をアルゴン雰囲気下、2時間加熱還流する。

冷却後、反応液を減圧濃縮し、残渣をクロロホルムに溶解して水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。

得られる残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー[溶媒:クロロホルム-メタノール(30:1)]で精製し、赤色粉末を得る。

得られる化合物をトリフルオロ酢酸 5mL に溶解し室温で3時間攪拌する。

溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー[溶媒:ア

【0152】

In addition, treating in same way as description above making use of corresponding raw material compound, you obtain compound of Table 5 Reference Example 3-2~3-40.

【0153】

Reference Example 3-41~3-444- nitro fluorobenzene (1.69 G) and N,N-dimethylacetamide (30 ml) solution of trans-1,4- cyclohexane diamine (4.1 G) is agitated 144 °C with 3 -day period .

After cooling, in reaction mixture reaction mixture is extracted with ethylacetate including saturated aqueous potassium carbonate solution, extracted liquid after drying, solvent vacuum distillation is done with potassium carbonate :

residue is refined with silica gel flush column chromatography [solvent :chloroform - methanol - ammonia (90: 10: 1) ], solvent is removed, the trans - N- (4 -nitrophenyl ) - 1 and 4 -cyclohexane diamine (Table 5 Reference Example 3- 41 ) (2.31 G) is obtained.

【0154】

In addition, compound of Table 5 Reference Example 3-42~3- 44 is obtained making use of the corresponding raw material compound, to similar.

【0155】

Reference Example 3- 45~3- 47 n-t - butoxy carbonyl - trans - 1,4- cyclohexane diamine 1.23 g, 2 -chloro - 3- nitro pyridine 1- oxide 1.0 g and ethanol 25ml solution of dimethylamino pyridine 700mg is done under argon atmosphere, 2 hours heating and refluxing .

After cooling, vacuum concentration it does reaction mixture, melts residue in the chloroform and washes with water, after drying, vacuum distillation does the solvent with anhydrous sodium sulfate .

residue which is acquired is refined with silica gel flush column chromatography [solvent :chloroform - methanol (30: 1) ], red color powder is obtained.

It melts compound which is acquired in trifluoroacetic acid 5ml and 3 hours agitates with room temperature .

vacuum distillation after doing solvent, residue is refined with silica gel flush column chromatography

ンモニア水飽和クロロホルム - メタノール (10 : 1) で精製し、N - (3 - ニトロピリジン - 1 - オキシド - 2 - イル) - t r a n s - 1 , 4 - シクロヘキサンジアミン (表 5 参考例 3 - 4 5) 110 mg を得る。

## 【0156】

また、対応原料化合物を用い、同様に処理することにより、表 5 参考例 3 - 4 6 ~ 3 - 4 7 の化合物を得る。

## 【0157】

参考例 3 - 4 8 ~ 3 - 4 9 N - t e r t - ブトキシカルボニル - t r a n s - 4 - ((6 - クロロ - 3 - ピリダジニル)アミノ)シクロヘキシルアミン (参考例 3 - 4 6) 168 mg とトリエチルアミン 0.5 ml をエタノール 5 ml とテトラヒドロフラン 4 ml の混合溶媒に溶解する。

10%パラジウム炭素 50 mg を加え、常圧の水素雰囲気下、室温で 1 日間攪拌する。

触媒をろ去後、溶媒を留去し、残渣をトリフルオロ酢酸 2 ml 中で 3 時間攪拌する。

溶媒を留去し、残渣に 10% 水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去することにより、t r a n s - 4 - (ピリダジン - 3 - イルアミノ)シクロヘキシルアミン (表 5 参考例 3 - 4 8) 61 mg を得る。

## 【0158】

また、対応原料化合物 (参考例 3 - 4 7) を同様に処理することにより、表 5 参考例 3 - 4 9 の化合物を得る。

## 【0159】

参考例 3 - 5 0 ~ 3 - 5 8 参考例 9 - 5 0、または参考例 9 - 5 5 と同様にして、表 5 参考例 3 - 5 0 ~ 3 - 5 8 の化合物を得る。

## 【0160】

参考例 3 - 5 9 4 - クロロ - 2 - フェニル - 5 - ピリミジンカルボン酸エチルエステルと N - t e r t - ブトキシカルボニル - t r a n s - 1 , 4 - シクロヘキサンジアミンを、参考例 3 - 4 9 と同様にして、ジメチルアミノピリジン存在下、エタノール中にて反応さ

[solvent ammonia water saturated chloroform - methanol (10:1)], N-(3-nitro pyridine - 1-oxide - 2-yl) -trans - 1,4-cyclohexane diamine (Table 5 Reference Example 3-45) 110 mg are obtained.

## 【0156】

In addition, compound of Table 5 Reference Example 3-46~3-47 is obtained by treating in the same way making use of corresponding raw material compound.

## 【0157】

Reference Example 3-48~3-49 N-t-butoxy carbonyl - trans - 4- { (6-chloro - 3- pyridazinyl ) amino } cyclohexylamine (Reference Example 3-46) 168 mg and triethylamine 0.5ml are melted in the mixed solvent of ethanol 5ml and tetrahydrofuran 4ml.

Including 10% palladium-carbon 50mg, under hydrogen atmosphere of ambient pressure, 1 day it agitates with room temperature.

catalyst after removal by filtration, solvent is removed, residue 3 hours is agitated in trifluoroacetic acid 2ml.

It removes solvent, in residue it extracts with chloroform including 10% sodium hydroxide water solution, after drying with anhydrous sodium sulfate, trans - 4- (pyridazine - 3-yl amino) cyclohexylamine (Table 5 Reference Example 3-48) it obtains 61 mg by vacuum distillation doing solvent.

## 【0158】

In addition, compound of Table 5 Reference Example 3-49 is obtained by treating corresponding raw material compound (Reference Example 3-47) in same way.

## 【0159】

To similar to Reference Example 3-50~3-58 Reference Example 9-50, or Reference Example 9-55, compound of Table 5 Reference Example 3-50~3-58 is obtained.

## 【0160】

N-t-butoxy carbonyl - trans - 4- (5-ethoxy carbonyl - 2-phenyl - 4- pyrimidinyl amino) cyclohexylamine is obtained Reference Example 3-594-chloro - 2- phenyl - 5- pyrimidine carboxylic acid ethyl ester and N-t-butoxy carbonyl - trans - 1,4- cyclohexane diamine, to similar to Reference Example 3-49, under dimethylamino pyridine existing and in ethanol by

せることにより、N - tert - ブトキシカルボニル - trans - 4 - (5 - エトキシカルボニル - 2 - フェニル - 4 - ピリミジニルアミノ)シクロヘキシルアミンを得る。

この化合物を、参考例 9 - 56 の(1)及び(2)項と同様に処理することにより、trans - 4 - (5 - モルホリノカルボニル - 2 - フェニル - 4 - ピリミジニルアミノ)シクロヘキシルアミン(表 5 参考例 3 - 59)を得る。

#### 【0161】

##### 参考例 4

#### (1)

trans - 4 - アミノシクロヘキサノール 10 g のテトラヒドロフラン 150 ml 懸濁液にトリエチルアミン 15 ml を加え、更に 2 - クロロ - 5 - ニトロピリジンのテトラヒドロフラン 50 ml 溶液を氷冷下加えた後、室温で 18 時間撹拌する。

反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出する。

抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。

残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー[溶媒：酢酸エチル - ヘキサン (2 : 1)]で精製することにより、trans - 4 - (5 - ニトロ - 2 - ピリジルアミノ)シクロヘキサノール 8.52 g を得る。

#### 【0162】

#### (2)

前記(1)で得られる化合物 1.0 g のジクロロメタン 10 ml 溶液にトリエチルアミン 1.8 ml を加え、更にメタンスルホニルクロライド 0.65 ml を氷冷下加えた後、1 時間撹拌する。

反応混合物に飽和重曹水溶液を加え、クロロホルムで抽出する。

抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。

残渣のジメチルホルムアミド 10 ml 溶液にアジ化ナトリウム 1.37 g を加え、50°C で 3 日間撹拌する。

reacting.

trans - 4 - (5 - morpholino carbonyl - 2 - phenyl - 4 - pyrimidinyl amino) cyclohexylamine (Table 5 Reference Example 3- 59) is obtained this compound, by treating in sameway as (1) and (2) section of Reference Example 9- 56.

#### 【0161】

##### Reference Example 4

#### (1)

After furthermore 2 -chloro - 5- nitro pyridine under ice cooling add tetrahydrofuran 50ml solution to tetrahydrofuran 150ml suspension of the trans - 4- amino cyclohexanol 10 g including triethylamine 15ml, 18 hours it agitates with room temperature.

In reaction mixture it extracts with chloroform including water.

extracted liquid is washed with saturated saline, after drying, solvent vacuum distillation is done with anhydrous sodium sulfate.

trans - 4 - (5 -nitro - 2- pyridyl amino) cyclohexanol 8.52 g is obtained by refining residue with silica gel flush column chromatography [solvent :ethylacetate - hexane (2: 1)].

#### 【0162】

#### (2)

After furthermore under ice cooling adding methane sulfonyl chloride 0.65ml to dichloromethane 10ml solution of the compound 1.0 g which is acquired with aforementioned (1) including the triethylamine 1.8ml, 1 hour it agitates.

In reaction mixture it extracts with chloroform including sodium bicarbonate-saturated water solution.

extracted liquid is washed with water and saturated saline, after drying, the solvent vacuum distillation is done with anhydrous sodium sulfate.

50 \* with 3 -day period it agitates in dimethylformamide 10ml solution of residue including the sodium azide 1.37 g.

冷却後、反応混合物に飽和重曹水溶液を加え、酢酸エチルで抽出する。

抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。

残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー[溶媒：酢酸エチル - ヘキサン (1 : 5)]で精製することにより、cis - 4 - アジド - N - (5 - ニトロ - 2 - ピリジル) シクロヘキシルアミン 758 mg を得る。

【0163】

( 3 )

前記(2)で得られる化合物 640 mg とトリフェニルホスフィン 704 mg のテトラヒドロフラン 10 ml - 水 1 ml 溶液を室温で 2 日間撹拌する。

反応混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー[溶媒：酢酸エチル - メタノール (10 : 1)]で精製することにより、N - (5 - ニトロ - 2 - ピリジル) - cis - 1, 4 - シクロヘキサジアミン (表 5 の参考例 4 の化合物) 531 mg を得る。

【0164】

参考例 5 - 1 ~ 5 - 6

( 1 )

trans - 4 - tert - ブトキシカルボニルアミノシクロヘキシル メタンスルホナート 60.0 g、アジ化ナトリウム 20.1 g をジメチルホルムアミド 600 ml に懸濁し、90°C で 6 時間撹拌する。

反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。

抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、cis - 4 - アジド - N - (tert - ブトキシカルボニル)シクロヘキシルアミン 47.9 g を得る。

【0165】

( 2 )

前記(1)で得られる化合物 500 mg、パラジウム - 炭素(湿式) 100 mg をテトラヒドロフラン 8 ml に懸濁し、水素雰囲気下、室

After cooling, in reaction mixture it extracts with ethylacetate including the sodium bicarbonate-saturated water solution .

extracted liquid is washed with water and saturated saline , after drying, the solvent vacuum distillation is done with anhydrous sodium sulfate .

CIS- 4 -azido - N- (5 -nitro - 2- pyridyl ) cyclohexylamine 758mg is obtained by refining residue with silica gel flush column chromatography [solvent :ethylacetate - hexane (1: 5) ].

【0163】

(3)

tetrahydrofuran 10ml - water 1 ml solution of compound 640mg and triphenyl phosphine 704mg which are acquired with aforementioned (2) 2 day is agitated with room temperature .

reaction mixture is concentrated, N- (5 -nitro - 2- pyridyl ) -CIS- 1 and 4 -cyclohexane diamine (compound of Reference Example 4 of Table 5 ) 531 mg are obtained by refining residue with silica gel flush column chromatography [solvent :ethylacetate - methanol (10: 1) ].

【0164】

Reference Example 5- 1 to 5 - 6

(1)

Suspension it does trans - 4- t - butoxy carbonyl amino cyclohexyl methane sulfonate 60.0 g and sodium azide 20.1 g in dimethylformamide 600ml , 90 ° with 6 hours agitates.

You pour reaction mixture to water, extract with ethylacetate .

extracted liquid is washed with water and saturated saline , after drying, the solvent vacuum distillation is done with anhydrous sodium sulfate , CIS- 4 -azido - N- (t - butoxy carbonyl ) cyclohexylamine 47.9 g is obtained.

【0165】

(2)

compound 500mg , palladium - carbon which is acquired with aforementioned (1) (wet type ) the suspension it does 100 mg in tetrahydrofuran 8ml , under hydrogen atmosphere , 1.5

温で 1.5 時間激しく撹拌する。

途中、系内の水素を 2 回置換する。

不溶物を濾過により除去し、濾液を減圧濃縮する。

残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶媒: クロロホルム - メタノール(20: 1)のちクロロホルム - メタノール - アンモニア水(100: 10: 1))で精製することにより、N-tert-ブトキシカルボニル - cis-1,4-シクロヘキサンジアミン 395 mg を得る。

【0166】

(3)

前記(2)で得られる化合物 2.0 g、2-クロロ-3-ニトロピリジン 1.63 g、ジイソプロピルエチルアミン 1.95 mL の 2-プロパノール 10 mL 懸濁液を、80°C で 1 日撹拌する。

反応混合物を減圧濃縮した後、水を加え、酢酸エチルで抽出する。

抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。

残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶媒: クロロホルムのちクロロホルム - 酢酸エチル(7: 1))で精製した。

得られる化合物のエタノール懸濁液に塩酸 - ジオキサンを加えて室温で 18 時間撹拌し、析出物をろ取して、N-(3-ニトロ-2-ピリジル) - cis-1,4-シクロヘキサンジアミン・2 塩酸塩(表 5 参考例 5-1) 2.15 g を得る。

【0167】

また、対応原料化合物を用い、同様にして、表 5 参考例 5-2 ~ 5-6 の化合物を得る。

【0168】

参考例 6-1

【0169】

【化 26】

hours agitates extremely with room temperature.

Middle, hydrogen of inside of system twice is substituted.

insoluble matter is removed with filtration, filtrate vacuum concentration is done.

N-tert-butoxy carbonyl - cis-1 and 4-cyclohexane diamine 395mg are obtained by refining with chloroform - methanol - ammonia water (100: 10: 1) after solvent: chloroform - methanol (20: 1). residue silica gel chromatography

【0166】

(3)

compound 2.0 g which is acquired with aforementioned (2), 2-chloro-3-nitro pyridine 1.63 g, diisopropyl ethylamine 1.95ml 2-propanol 10ml suspension are agitated, 80 ° with 1 day.

It extracts with ethylacetate vacuum concentration after doing reaction mixture, including water.

extracted liquid is washed with saturated saline, after drying, solvent vacuum distillation is done with anhydrous sodium sulfate.

It refined with chloroform - ethylacetate (7: 1) after solvent: chloroform. residue silica gel chromatography

To ethanol suspension of compound which is acquired 18 hours it agitates with room temperature including hydrochloric acid-dioxane, filters precipitate, N-(3-nitro-2-pyridyl) - CIS-1 and 4-cyclohexane diamine \*dihydrochloride (Table 5 Reference Example 5-1) obtains 2.15 g.

【0167】

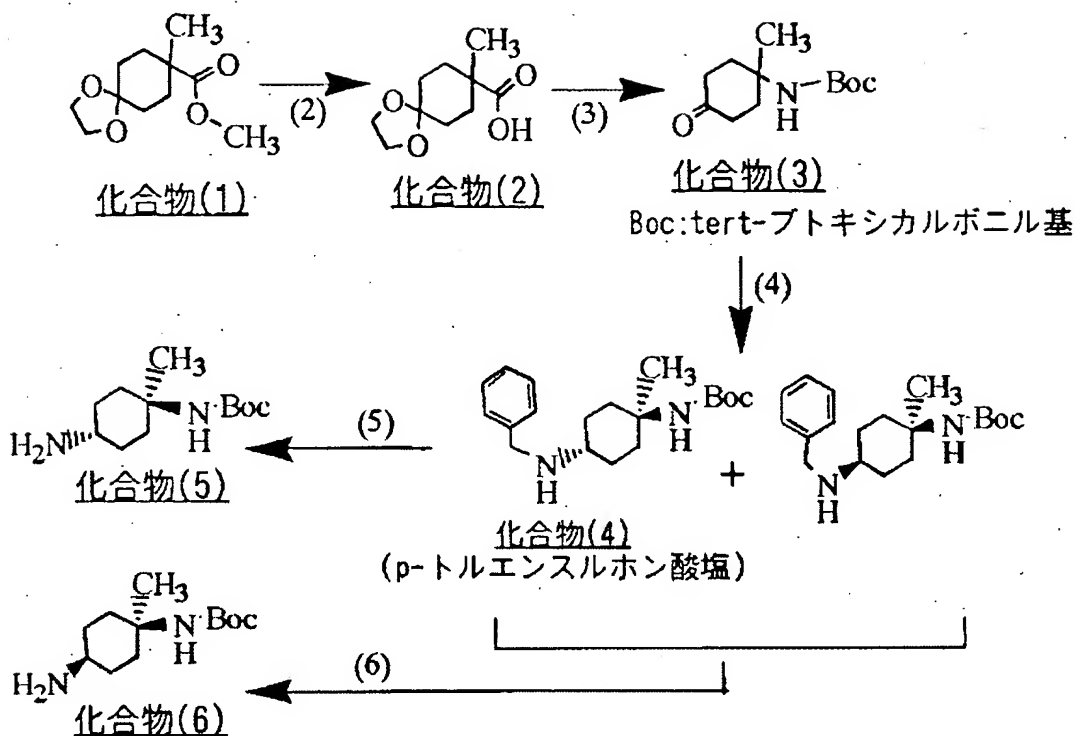
In addition, compound of Table 5 Reference Example 5-2~5-6 is obtained making use of the corresponding raw material compound, to similar.

【0168】

Reference Example 6-1

【0169】

【Chemical Formula 26】



【0170】

( 1 )

文献(J P 8 3 - 1 1 8 5 7 7)記載の方法に従って、1, 4 - ジオキサスピロ〔4. 5〕デカン - 8 - カルボン酸メチルをLDA(リチウムジイソプロピルアミド)存在下、メチルヨードと反応させ、8 - メチル - 1, 4 - ジオキサスピロ〔4. 5〕デカン - 8 - カルボン酸メチル(上記図の化合物(1))を得る。

{原料化合物は、Rosemundらの文献(Chem. Ber., 1975年, 第108巻, 1871 - 1895頁)およびBlackらの文献(Synthesis, 1981年, 第829頁)記載の方法に従って合成したものを用いる。}

( 2 )

前記(1)で得られる化合物3.80g、水酸化ナトリウム3.55g、メタノール16mL、および水25mLの混合物を2時間加熱還流する。

反応液を氷冷し、2規定塩酸と10%クエン酸水溶液でpH5とし、酢酸エチルで抽出す

【0170】

(1)

compound (1) in above-mentioned figure is obtained. Following to method which is stated in literature (J P83 - 118577), 1 and 4 - di oxa spiro {4. 5} decane - 8 - carboxylic acid methyl under LDA (lithium diisopropyl amide ) existing, reacting with methyl iodide , 8-methyl- 1,4-di oxa spiro {4. 5} decane - 8 - carboxylic acid methyl

{starting material compound , literature of Rosemund and others (Chem . ber. 1975 and 10 th Vol.8 , 1871- 1895page ) and following to method which is stated in literature (Synthesis (0039 - 7881, SYNTBF ), 1981 and 8 th 29page ) of Black and others,uses those which it synthesizes. }

(2)

mixture of compound 3.80 g, sodium hydroxide 3.55 g, methanol 16ml , and water 25 ml which are acquired with aforementioned (1) 2 hours heating and refluxing is done.

ice cooling it does reaction mixture , makes pH 5 with 2 normal hydrochloric acid , and 10%citric acid aqueous

る。

抽出液を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去することにより、8-メチル-1,4-ジオキサスピロ(4.5)デカン-8-カルボン酸(上記図の化合物(2)) 3.46 g を得る。

【0171】

(3)

前記(2)で得られる化合物 16.19 g、ジフェニルホスホリルアジド 24.51 g、トリエチルアミン 9.00 g、およびトルエン 160 mL の混合物を 2.5 時間加熱還流する。

反応液を氷冷し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去する。

得られた化合物のジメチルアセトアミド 100 mL 溶液に tert-ブトキシカリウム 9.55 g を氷冷下徐々に加え、室温で 1 時間攪拌する。

反応液を氷水に注ぎ析出する結晶を濾取、水洗、乾燥する。

得られた化合物のテトラヒドロフラン 100 mL 溶液に p-トルエンスルホン酸水和物 30.87 g の水溶液 100 mL を加え、室温で 16 時間攪拌する。

飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈後、酢酸エチルで抽出する。

抽出液を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して、4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-メチルシクロヘキサノン(上記図の化合物(3)) 10.41 g を得る。

【0172】

(4)

前記(3)で得られる化合物 10.41 g、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 11.01 g、ベンジルアミン 5.10 mL、および塩化メチレン 150 mL の混合物を室温で 16 時間攪拌する。

飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈後、酢酸エチルで抽出する。

抽出液を水および飽和食塩水で洗浄後、無水

solution extracts with ethylacetate.

compound in above-mentioned figure (2) 3.46 g are obtained. With water and saturated saline after washing, to dry extracted liquid with the anhydrous sodium sulfate, by vacuum distillation doing solvent, 8-methyl-1,4-di oxaspiro {4.5} decane-8- carboxylic acid

【0171】

(3)

mixture of compound 16.19 g, diphenyl phosphoryl azide 24.51 g, triethylamine 9.00 g, and toluene 160ml which are acquired with aforementioned (2) 2.5 hours heating and refluxing is done.

ice cooling it does reaction mixture, with saturated aqueous sodium bicarbonate solution, water and saturated saline after washing, dries with anhydrous sodium sulfate, vacuum distillation does solvent.

under ice cooling it adds t-butoxy potassium 9.55 g to dimethylacetamide 100ml solution of compound which it acquires gradually, 1 hour agitates with room temperature.

You pour reaction mixture to ice water and you filter crystal which is precipitated, water wash, dry.

In tetrahydrofuran 100ml solution of compound which it acquires 16 hours it agitates with room temperature including aqueous solution 100ml of p-toluenesulfonic acid hydrate 30.87 g.

With saturated aqueous sodium bicarbonate solution after diluting, it extracts with ethylacetate.

compound in above-mentioned figure (3) 10.41 g are obtained. With water and saturated saline after washing, to dry extracted liquid with the anhydrous sodium sulfate, vacuum distillation doing solvent, 4-t-butoxy carbonyl amino-4-methyl cyclohexanone

【0172】

(4)

mixture of compound 10.41 g, triacetoxysodium borohydride 11.01 g, benzylamine 5.10ml, and methylene chloride 150ml which are acquired with aforementioned (3) 16 hours is agitated with the room temperature.

With saturated aqueous sodium bicarbonate solution after diluting, it extracts with ethylacetate.

extracted liquid with water and saturated saline after washing,

硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去する。

得られた化合物のメタノール 15 mL 溶液に p - トルエンスルホン酸水和物 3.32 g、次いでエーテル 160 mL を加える。

析出物を濾取、エーテル洗浄、乾燥し、N - ベンジル - t - 4 - t e r t - ブトキシカルボニルアミノ - 4 - メチル - r - 1 - シクロヘキシルアミン・p - トルエンスルホン酸塩(上記図の化合物(4)) 7.49 g を得る。

【0173】

(5)

前記(4)で得られる化合物 16.63 g、10%パラジウム炭素 5.0 g、およびメタノール 400 mL の混合物を水素雰囲気下(1気圧)にて24時間攪拌する。

10%パラジウム炭素を濾去し、濾液を濃縮する。

得られた残渣を10%水酸化ナトリウム水溶液 50 mL とエーテル 300 mL の混合物に溶解し、エーテル層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し、t - 4 - t e r t - ブトキシカルボニルアミノ - 4 - メチル - r - 1 - シクロヘキシルアミン(上記図の化合物(5)) 6.87 g を得る。

【0174】

(6)

前記(4)の工程の濾液を、水酸化ナトリウム水溶液で処理し、クロロホルム抽出する。

抽出液を水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去する。

残渣をNH - シリカゲルカラムクロマトグラフィ(溶媒:ヘキサン - 酢酸エチル(30:1→3:1))に供することにより、N - ベンジル - c - 4 - t e r t - ブトキシカルボニルアミノ - 4 - メチル - r - 1 - シクロヘキシルアミンを得る。

ついでこれを上記(5)項と同様に処理して、c - 4 - t e r t - ブトキシカルボニルアミノ - 4 - メチル - r - 1 - シクロヘキシルアミン(上記図の化合物(6))を得る。

【0175】

is dried with anhydrous sodium sulfate, solvent vacuum distillation is done.

p-toluenesulfonic acid hydrate 3.32 g, ether 160ml is added to methanol 15ml solution of compound which itacquires next.

compound in above-mentioned figure (4) 7.49 g are obtained. To filter precipitate, ether to wash and dry, N-benzyl - t - 4 - t - butoxy carbonyl amino - 4- methyl- r - 1-cyclohexylamine \*p-toluenesulfonic acid salt

【0173】

(5)

compound 16.63 g, 10% palladium-carbon 5.0 g, and mixture of methanol 400ml which are acquiredwith aforementioned (4) 24 hours are agitated with (1 atmosphere) under the hydrogen atmosphere.

10% palladium-carbon is filtered, filtrate is concentrated.

compound in above-mentioned figure (5) 6.87 g are obtained. To melt residue which it acquires in 10% sodium hydroxide water solution 50ml and mixture of the ether 300ml, with water and saturated saline after washing, to dry ether layer with anhydrous sodium sulfate, vacuum distillation to do solvent, T- 4 - t - butoxy carbonyl amino - 4- methyl- R- 1 -cyclohexylamine

【0174】

(6)

It treats filtrate of step of aforementioned (4), with the sodium hydroxide water solution, chloroform extraction does.

extracted liquid with water and saturated saline after washing, is dried with anhydrous sodium sulfate, solvent vacuum distillation is done.

N-benzyl - c - 4 - t - butoxy carbonyl amino - 4- methyl- r - 1 -cyclohexylamine is obtained by offering to solvent :hexane - ethylacetate (30: 1 & 3: 1). residue NH-silica gel column chromatography

compound (6) in above-mentioned figure is obtained. Next above-mentioned Claim (5) with treating this in same way, C- 4 - t - butoxy carbonyl amino - 4- methyl- R- 1 -cyclohexylamine

【0175】

参考例 6 - 2 参考例 6 - 1 の (1) 項の工程においてメチルヨードに代えてベンジルオキシメチルクロリドを用いるほかは、参考例 6 - 1 の (1) ~ (5) または (6) と同様に、  
t - 4 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 4 - ヒドロキシルメチル - r - 1 - シクロヘキシルアミンまたは c - 4 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 4 - ヒドロキシルメチル - r - 1 - シクロヘキシルアミンを得る。

## 【0176】

また、参考例 6 - 1 の (1) の工程においてメチルヨードに代えてメトキシメチルクロリドを用いるほかは、参考例 6 - 1 の (1) ~ (5) 項または (6) 項と同様に、  
t - 4 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 4 - メトキシメチル - r - 1 - シクロヘキシルアミン  
又は c - 4 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 4 - メトキシメチル - r - 1 - シクロヘキシルアミンを得る。

## 【0177】

参考例 7 - 1 ~ 7 - 18 t - 4 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 4 - メチル - r - 1 - シクロヘキシルアミン (前記参考例 6 - 1 の (5) 項で得られる化合物) 1.70 g、  
2 - クロロピリミジン 2.04 g、ジイソプロピルエチルアミン 3.24 mL、および 2 - プロパノール 13 mL の混合物を 12 時間加熱還流する。

冷却後、反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出する。

抽出液を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去する。

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶媒：酢酸エチル - ヘキサン (30 : 70 50 : 50)] で精製する。

得られた化合物をジオキサン 4 mL に溶解し、4 N 塩酸 - ジオキサン 10 mL を加えて 8 時間攪拌する。

反応液をエーテルで希釈し、析出結晶を濾取、エーテル洗浄する。

得られた結晶を水に溶解し、炭酸カリウムで飽和させた後クロロホルムで抽出する。

抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し、1 - メチル - t - 4 - (2 - ピリミジニルアミノ) - r - 1 - シクロヘキシル

Replacing to methyl iodide in step of Claim (1) of Reference Example 6- 2 Reference Example 6- 1, T- 4-t- butoxy carbonyl amino - 4- hydroxyl methyl- R- 1 -cyclohexylamine or C- 4 -t- butoxy carbonyl amino - 4- hydroxyl methyl- R- 1 -cyclohexylamine you obtain besides it uses benzyloxy methyl chloride , Reference Example 6- 1 (1) - (5) or (6) with to similar.

## 【0176】

In addition, replacing to methyl iodide in step of (1) of the Reference Example 6- 1, T- 4-t- butoxy carbonyl amino - 4- methoxymethyl - R- 1 -cyclohexylamine or C- 4 -t- butoxy carbonyl amino - 4- methoxymethyl - R- 1 -cyclohexylamine you obtain besides it uses methoxymethyl chloride , Claims (1) to of Reference Example 6- 1 (5) or the Claim (6) with to similar.

## 【0177】

Reference Example 7- 1~7- 18 t- 4-t- butoxy carbonyl amino - 4- methyl- r- 1 -cyclohexylamine (compound which is acquired with Claim (5) of aforementioned Reference Example 6- 1 ) 1.70 g, 2 -chloro pyrimidine 2.04 g, diisopropyl ethylamine 3.24ml , and 2-propanol 13ml mixture is done 12 hour heating and refluxing .

After cooling, it dilutes reaction mixture with water, extracts with the ethylacetate .

extracted liquid with water and saturated saline after washing, is dried with anhydrous sodium sulfate , solvent vacuum distillation is done.

residue is refined with silica gel column chromatography [solvent :ethylacetate - hexane (30: 70 50: 50) ] .

It melts compound which it acquires in dioxane 4ml , 8 -hour itagitates including 4 N hydrochloric acid-dioxane 10ml .

It dilutes reaction mixture with ether , filters precipitated crystal , ether washes.

It melts crystal which it acquires in water, with potassium carbonate extracts with chloroform after saturated .

extracted liquid is dried with anhydrous sodium sulfate , solvent vacuum distillation is done, 1-methyl- T- 4 - (2 -pyrimidinyl amino ) -R- 1 -cyclohexylamine (Reference

ルアミン(表5の参考例7-1)587mgを得る。

【0178】

また、対応原料化合物を用い、同様にして表5の参考例7-2~7-5の化合物を得る。

【0179】

また、c-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-メチル-r-1-シクロヘキシルアミン(前記参考例6-1の(6)項で得られる化合物)および対応原料化合物を用い、同様にして、表5の参考例7-6~7-9の化合物を得る。

【0180】

また、t-又はc-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ヒドロキシメチル-r-1-シクロヘキシルアミン(参考例6-2)と、対応原料化合物とを用い、同様にして、表5の7-10~7-18の化合物を得る。

【0181】

参考例 7-19~7-234-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-メチルシクロヘキサノン(参考例6-1の化合物(3))と、対応原料化合物(アミン化合物)を、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムの存在下に、室温で16時間攪拌して反応させた後、酸処理を行って保護基(t-ブトキシカルボニル基)を除去することにより、表5 参考例7-19~7-23の化合物を得る。

【0182】

参考例 8-1~8-4

(1)

4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキサノン16.93gとN-メチルベンジルアミン10.55mlの塩化メチレン160ml溶液にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム19.08gを氷冷化で加え、室温で14時間攪拌する。

反応液を炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出する。

抽出液を水および飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。

Example 7-1 of Table 5) 587 mg are obtained.

【0178】

In addition, compound of Reference Example 7-2~7-5 of Table 5 is obtained making use of corresponding raw material compound, to similar.

【0179】

In addition, compound of Reference Example 7-6~7-9 of Table 5 is obtained making use of C-4-t-butoxy carbonyl amino-4-methyl-R-1-cyclohexylamine (compound which is acquired with Claim (6) of aforementioned Reference Example 6-1) and corresponding raw material compound, to similar.

【0180】

In addition, 7-10-7-18 of Table 5 compound is obtained T-or C-4-t-butoxy carbonyl amino-4-hydroxyl methyl-R-1-cyclohexylamine (Reference Example 6-2) with, making use of corresponding raw material compound, to similar.

【0181】

compound of Reference Example 6-1 (3) with, under existing of triacetoxysodium borohydride, 16 hours agitating corresponding raw material compound (amine compound), with room temperature, after reacting, doing the acid treatment, you obtain compound of Table 5 Reference Example 7-19~7-23 by removing protecting group (t-butoxycarbonyl group). Reference Example 7-19~7-234-t-butoxy carbonyl amino-4-methyl cyclohexanone

【0182】

Reference Example 8-1~8-4

(1)

4- It adds triacetoxysodium borohydride 19.08 g to (t-butoxy carbonyl amino) cyclohexanone 16.93 g and methylene chloride 160ml solution of N-methylbenzyl amine 10.55ml with ice cooling, 14 hours agitates with room temperature.

It dilutes reaction mixture with sodium bicarbonate water solution, extracts with ethylacetate.

extracted liquid is washed with water and saturated saline, after drying, the solvent vacuum distillation is done with anhydrous sodium sulfate.

得られる残渣をヘキサンに懸濁し、濾取する。

この母液を濃縮し、残渣をNH-シリカゲルクロマトグラフィー[溶媒:ヘキサン-酢酸エチル(97:3-83:17)]で精製し、さらに残渣をヘキサンに懸濁して濾取することで、先に濾取したものと合わせて、N'-ベンジル-N-tert-ブトキシカルボニル-N'-メチル-trans-1,4-シクロヘキサンジアミン13.55gを得る。

【0183】

この化合物13.53gと水酸化パラジウム-炭素2.00gのメタノール中の懸濁液を常圧、室温で5時間かけて接触水素添加する。

触媒を濾去し、濾液を減圧濃縮することにより、N-tert-ブトキシカルボニル-N'-メチル-trans-1,4-シクロヘキサンジアミン9.93gを得る。

【0184】

(2)

前記(1)項で得られる化合物および対応原料化合物(塩化物)を用い、参考例7-1と同様、2-プロパノール中、ジイソプロピルエチルアミンの存在下12時間加熱還流して反応させ、得られる化合物を塩酸で酸処理し炭酸カリウムで中和することにより、表5の参考例8-1~8-4の化合物を得る。

【0185】

参考例 9-1~9-45trans-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキサノール10.0gと2-クロロ-5-ニトロピリジン7.35gのテトラヒドロフラン150mL溶液に60%水素化ナトリウム2.04gを徐々に加え、さらにジメチルスルホキシド30mLを加えた後、室温で1日攪拌する。

反応混合物を水に注ぎ、クロロホルムで抽出する。

抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[溶媒:クロロホルムのみからクロロホルム-酢酸エチル(20:1)]に供し、更に得られた粉末結晶を酢酸エチル-ヘキサン混合溶液に

Suspension it does residue which is acquired in hexane, filters.

this mother liquor is concentrated, residue is refined with NH-silica gel chromatography [solvent:hexane-ethylacetate (97:3-83:17)], furthermore residue suspension is done in hexane and adjusting to those which by fact that it filters, first are filtered, N'-benzyl-n-t-butoxy carbonyl-N'-methyl-trans-1,4-cyclohexane diamine 13.55 g is obtained.

【0183】

5 hours applying suspension in methanol of this compound 13.53 g and palladium hydroxide-carbon 2.00 g with ambient pressure, room temperature, contact hydrogenation it does.

catalyst is filtered, N-tert-butoxy carbonyl-N'-methyl-trans-1,4-cyclohexane diamine 9.93 g is obtained by vacuum concentration doing the filtrate.

【0184】

(2)

Similarity to Reference Example 7-1, 2-propanol in and under existing of diisopropyl ethylamine 12 hour heating and refluxing doing making use of compound and corresponding raw material compound (chloride) which are acquired with aforementioned Claim (1), reacting, acid treatment it does compound which is acquired with hydrochloric acid and it obtains compound of Reference Example 8-1~8-4 of Table 5 by neutralizing with potassium carbonate.

【0185】

It adds 60% sodium hydride 2.04 g Reference Example 9-1~9-45trans-4-(tert-butoxy carbonyl amino)cyclohexanol 10.0 g and 2-chloro-5-nitro pyridine 7.35 g to tetrahydrofuran 150ml solution gradually, furthermore after adding dimethyl sulfoxide 30ml, 1 day it agitates with room temperature.

You pour reaction mixture to water, extract with chloroform.

extracted liquid is washed with water and saturated saline, after drying, the solvent vacuum distillation is done with anhydrous sodium sulfate.

residue is offered to silica gel column chromatography [From only solvent:chloroform chloroform-ethylacetate (20:1)], furthermore powder crystal which is acquired suspension is done in ethylacetate-hexane mixed solution, by fact that

懸濁し、濾取することで、trans-1-tert-butyl carbonyl amino-4-(5-nitro-2-pyridyloxy)cyclohexane 12.20 g を得る。

この化合物 800 mg のエタノール 10 ml 懸濁液に 2 N 塩酸 - ジオキサン 2 ml 溶液を加え、室温で 18 時間撹拌する。

析出物を濾取し、trans-4-(5-nitro-2-pyridyloxy)cyclohexylamine \*acetate (Table 6 Reference Example 9-1) 568 mg を得る。

#### [0186]

また、対応原料化合物を用い、前記と同様にして、表 6 参考例 9-2 ~ 9-45 の化合物を得る。

#### [0187]

参考例 9-46 ~ 9-47 trans-4-amino cyclohexanol acetate 1.00 g のテトラヒドロフラン 10 ml 懸濁液に 60% 水素化ナトリウムを加え、1 時間加熱還流する。

室温まで冷却した後、ゆっくりと 2-クロロピリミジンを加え、室温で 6 時間撹拌する。

反応混合物を氷冷水に注ぎ、クロロホルムで抽出する。

抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。

残渣を NH-silica gel column chromatography (溶媒: 酢酸エチル - ヘキサン (1:4) からクロロホルムのみ) で精製することにより、trans-4-(2-pyrimidinyl oxy)cyclohexylamine (表 6 参考例 9-46) 788 mg を得る。

#### [0188]

また、対応原料化合物を用い、前記と同様にして表 6 参考例 9-47 の化合物を得る。

#### [0189]

参考例 9-48 参考例 9-1 と同様にして、trans-1-tert-butyl carbonyl amino-4-(3-nitro-2-pyridyloxy)cyclohexane を得る。

ついで、この化合物 3.35 g のエタノール

it filters, trans-1-tert-butoxy carbonyl amino-4-(5-nitro-2-pyridyloxy)cyclohexane 12.20 g is obtained.

In ethanol 10ml suspension of this compound 800mg 18 hours it agitates with room temperature including 2 N hydrochloric acid-dioxane 2ml solution.

precipitate is filtered, trans-4-(5-nitro-2-pyridyloxy)cyclohexylamine \*acetate (Table 6 Reference Example 9-1) 568 mg are obtained.

#### [0186]

In addition, compound of Table 6 Reference Example 9-2~9-45 is obtained making use of the corresponding raw material compound, to similar to description above.

#### [0187]

1 hour heating and refluxing it makes tetrahydrofuran 10ml suspension of Reference Example 9-46~9-47 trans-4-amino cyclohexanol acetate 1.00 g including 60% sodium hydride.

6 hours it agitates with room temperature after cooling, including 2-chloro pyrimidine slowly to room temperature.

You pour reaction mixture to ice cooling water, extract with chloroform.

extracted liquid is washed with saturated saline, after drying, solvent vacuum distillation is done with anhydrous sodium sulfate.

trans-4-(2-pyrimidinyl oxy)cyclohexylamine (Table 6 Reference Example 9-46) 788 mg are obtained by refining residue with NH-silica gel column chromatography (From solvent: ethylacetate - hexane (1:4) only chloroform).

#### [0188]

In addition, compound of Table 6 Reference Example 9-47 is obtained making use of the corresponding raw material compound, to similar to description above.

#### [0189]

To similar to Reference Example 9-48 Reference Example 9-1, trans-1-tert-butoxy carbonyl amino-4-(3-nitro-2-pyridyloxy)cyclohexane is obtained.

Next, ethanol 30ml suspension of this compound 3.35 g is

30 ml 懸濁液を 50°C で攪拌し、パラジウム - 炭素(乾式) 155 mg、更にヒドラジン 1 水和物 1.6 ml を加える。

反応混合物を 10 分間攪拌した後、残りのパラジウム - 炭素 185 mg を追加し、40 分間加熱還流する。

反応混合物を室温まで冷却した後、不溶物を濾過により除き、濾液を減圧濃縮する。

得られた残渣をエタノール - 水(1:1)により結晶化し、結晶を濾取することで、trans-1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-(3-アミノ-2-ピリジルオキシ)シクロヘキサミン 2.58 g を得る。

ついで、この化合物のエタノール溶液に塩酸 - ジオキサンを添加して酸処理し、trans-4-(3-アミノ-2-ピリジルオキシ)シクロヘキサミン・塩酸塩(表 6 参考例 9-48)を得る。

#### [0190]

参考例 9-49 trans-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキサノールおよび対応原料化合物を用い、参考例 9-1 と同様に処理することにより、trans-4-(5-エトキシカルボニル-2-メチルチオピリミジン-4-イルオキシ)シクロヘキサミン・塩酸塩を得る。

塩酸塩化合物を水溶液とし、炭酸カリウムで、処理し、クロロホルムで抽出することにより、そのフリー体(表 6 参考例 9-49)を得る。

#### [0191]

参考例 9-50~9-54 N-tert-ブトキシカルボニル-trans-4-(5-エトキシカルボニル-2-メチルチオピリミジン-4-イルオキシ)シクロヘキサミン(参考例 9-49 における脱保護(塩酸-ジオキサン処理)前の化合物) 2.75 g をクロロホルム 50 mL に溶解し、75%-メタクロロ過安息香酸 1.73 g を加え、室温で 30 分攪拌する。

次いでジメチルアミン塩酸塩 1.14 g、トリエチルアミン 2.79 mL を加え、更に 5 時間攪拌する。

反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え攪拌の後、クロロホルム層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を減圧留去す

agitated 50 \* with, palladium - carbon (dry type ) 155 mg , furthermore hydrazine monohydrate 1.6ml is added.

10 min after agitating reaction mixture , it adds remaining palladium - carbon 185mg , 40 min heating and refluxing does.

After cooling reaction mixture to room temperature , insoluble matter is excluded due to filtration, filtrate vacuum concentration is done.

residue which it acquires crystallization is done with ethanol-water (1:1), by fact that crystal is filtered, trans-1-tert-butoxy carbonyl amino-4-(3-amino-2-pyridyloxy) cyclohexane 2.58 g is obtained.

Next, adding hydrochloric acid-dioxane to ethanol solution of this compound , acid treatment it does, obtains trans-4-(3-amino-2-pyridyloxy) cyclohexylamine \*acetate (Table 6 Reference Example 9-48).

#### [0190]

trans-4-(5-ethoxy carbonyl-2-methylthio pyrimidine-4-yl oxy) cyclohexylamine \*acetate is obtained making use of Reference Example 9-49 trans-4-(tert-butoxy carbonyl amino) cyclohexanol and corresponding raw material compound , by treating in same way as Reference Example 9-1.

It designates acetate compound as aqueous solution , treats with potassium carbonate , it obtains free compound (Table 6 Reference Example 9-49) by extracting with chloroform .

#### [0191]

Reference Example 9-50~9-54 N-tert-butoxy carbonyl-trans-4-(5-ethoxy carbonyl-2-methylthio pyrimidine-4-yl oxy) cyclohexylamine (compound before deprotection (hydrochloric acid-dioxane treatment) in Reference Example 9-49) it melts 2.75 g in chloroform 50ml , 30 minutes it agitates with room temperature 75% including -perchlorobenzoic acid 1.73 G.

Next furthermore 5 hours it agitates including dimethyl amine acetate 1.14 g and the triethylamine 2.79ml .

In reaction mixture after churning, chloroform layer fraction collection is done including the saturated aqueous sodium bicarbonate solution , after drying solvent vacuum distillation

る。

残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー[溶媒：ヘキサン-クロロホルム(50:50~100:0)]で精製することにより、N-tert-ブトキシカルボニル-trans-4-(5-エトキシカルボニル-2-(ジメチルアミノ)ピリミジン-4-イルオキシ)シクロヘキシルアミン2.74 gを得る。

この化合物を、塩酸-ジオキサンで処理して脱保護した後、炭酸カリウムで中和し、trans-4-(5-エトキシカルボニル-2-(ジメチルアミノ)ピリミジン-4-イルオキシ)シクロヘキシルアミン(表6 参考例9-50)を得る。

#### 【0192】

また、前記と同様にして、表6 参考例9-51~9-54の化合物を得る。

#### 【0193】

参考例 9-55~9-57

#### (1)

N-tert-ブトキシカルボニル-trans-4-(5-エトキシカルボニル-2-(ジメチルアミノ)ピリミジン-4-イルオキシ)シクロヘキシルアミン(参考例9-50における脱保護処理前の化合物)2.675 gをエタノール15 mLに溶解し、3 N-水酸化ナトリウム水溶液3.27 mLを室温に加え、終夜攪拌する。

反応液を水で希釈後、クエン酸を液性が中性となるまで加える。

析出した結晶を濾取し、水で洗い減圧下乾燥して、N-tert-ブトキシカルボニル-trans-4-(5-カルボキシ-2-(ジメチルアミノ)ピリミジン-4-イルオキシ)シクロヘキシルアミン2.015 gを得る。

#### 【0194】

#### (2)

前記(1)で得られる化合物を原料として用い、参考例11-1と同様にして原料アミン化合物と反応させる。

得られる化合物(塩酸塩)を水溶液とし、炭酸カリウムで処理し、クロロホルムで抽出することにより、フリー体を得る。

is done with anhydrous sodium sulfate.

N-t-butoxy carbonyl-trans-4-{5-ethoxy carbonyl-2-(dimethylamino) pyrimidine-4-yl oxy} cyclohexylamine 2.74 g is obtained by refining residue with silica gel flush chromatography [solvent: hexane-chloroform (50:50-100:0)].

Treating this compound, with hydrochloric acid-dioxane, deprotection after doing, it neutralizes with potassium carbonate, obtains trans-4-{5-ethoxy carbonyl-2-(dimethylamino) pyrimidine-4-yl oxy} cyclohexylamine (Table 6 Reference Example 9-50).

#### 【0192】

In addition, compound of Table 6 Reference Example 9-51~9-54 is obtained to similar to description above.

#### 【0193】

Reference Example 9-55~9-57

#### (1)

N-t-butoxy carbonyl-trans-4-{5-ethoxy carbonyl-2-(dimethylamino) pyrimidine-4-yl oxy} cyclohexylamine (compound before deprotection treating in Reference Example 9-50) it melts 2.675 g in ethanol 15ml, adds 3 N-sodium hydroxide water solution 3.27ml with room temperature, overnight agitates.

reaction mixture after diluting, citric acid until liquid becomes neutral, is added with water.

It filters crystal which it precipitated, washes with water and under vacuum dries, obtains N-t-butoxy carbonyl-trans-4-{5-carboxy-2-(dimethylamino) pyrimidine-4-yl oxy} cyclohexylamine 2.015 g.

#### 【0194】

#### (2)

It uses compound which is acquired with aforementioned (1) as the starting material, it reacts with starting material amine compound to similar to Reference Example 11-1.

It designates compound (acetate) which is acquired as aqueous solution, treats with potassium carbonate, it obtains free compound by extracting with chloroform.

かくして、表 6 参考例 9 - 55 ~ 9 - 57 の化合物を得る。

【0195】

参考例 9 - 58 ~ 9 - 64

( 1 )

塩化オキザリル 0.526 ml の塩化メチレン 10 ml 溶液に DMSO 0.494 ml をアルゴンガス雰囲気下に - 78 °C でゆっくりと滴下する。

滴下終了から 15 分後に trans - 4 - tert - ブトキシカルボニルアミノシクロヘキサノールの塩化メチレン懸濁液 30 ml を滴下し、更に 30 分後にトリエチルアミン 2.52 ml を加え、- 78 °C で 30 分、0 °C で 15 分撹拌する。

反応液に重曹水を加えクロロホルムで抽出する。

抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し得られた残渣をヘキサン - イソプロピルエーテル混合溶媒に懸濁し、濾取することで 4 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキサノン 0.903 g を得る。

【0196】

( 2 )

前記 (1) で得られる化合物 33.05 g のトルエン 350 ml 溶液に 1.0 M ジイソブチルアルミニウムヒドリドトルエン溶液 313 ml を - 78 °C にて滴下し、同温で 4 時間撹拌する。

過剰の試薬をメタノール 33 ml を滴下して分解した後、水 100 ml を加え 1 時間撹拌し、析出する不溶物を濾過して除く。

濾液の有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。

溶媒を減圧留去し得られた残渣をクロロホルム - イソプロピルエーテル混合溶媒に加熱下懸濁し、不溶物を濾過して除く。

濾液を濃縮後同様な操作をイソプロピルエーテルで行う。

得られる濾液を濃縮し残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー [溶媒: 酢酸エチルヘキサン (1 : 2 - 1 : 1)] で精製し、

This way, compound of Table 6 Reference Example 9- 55~9- 57 is obtained.

[0195]

Reference Example 9- 58~9- 64

(1)

In methylene chloride 10ml solution of oxalyl chloride 0.526ml DMSO 0.494ml - 78 ° with is dripped slowly under argon gas atmosphere .

From end of dropping addition it drips methylene chloride suspension 30ml of trans - 4 - t - butoxy carbonyl amino cyclohexanol 15 min , later furthermore - 78 ° with 30 minutes, 0 ° with 15 min it agitates 30 minutes later including triethylamine 2.52ml .

In reaction mixture it extracts with chloroform including sodium bicarbonate water .

extracted liquid after drying, solvent vacuum distillation is done with anhydrous sodium sulfate and residue which is acquired suspension is done in hexane - isopropyl ether mixed solvent , 4 - (t - butoxy carbonyl amino ) cyclohexanone 0.903 g is obtained by fact that it filters.

[0196]

(2)

- 78 ° with it drips 1.0 M diisobutyl aluminum hydride toluene solution 313ml in toluene 350ml solution of compound 33.05 g which is acquired with aforementioned (1) 4 hours agitates with same temperature .

After dripping methanol 33ml , disassembling reagent of excess , 1 hour it agitates including water 100 ml , filtering insoluble matter which is precipitated, it excludes.

It separates organic layer of filtrate , dries with anhydrous sodium sulfate .

vacuum distillation it does solvent and under heating suspension it does residue which is acquired in chloroform - isopropyl ether mixed solvent , filters insoluble matter and excludes.

filtrate it operates after concentrating in same way with the isopropyl ether .

It concentrates filtrate which is acquired and refines residue with silica gel flush column chromatography [solvent : ethylacetate hexane (1: 2 - 1: 1) ], furthermore

さらに得られた無色結晶をヘキサン - イソプロピルエーテル混合溶媒に加熱懸濁し、0℃で濾過して *cis* - 4 - *tert* - ブトキシカルボニルアミノシクロヘキサノール 6.95 g を得る。

【0197】

( 3 )

前記で得られる *cis* - 4 - *tert* - ブトキシカルボニルアミノシクロヘキサノールおよび対応原料化合物を用い、参考例 9 - 1 と同様にして、表 6 参考例 9 - 58 ~ 9 - 64 の化合物を得る。

【0198】

参考例 10 - 1

( 1 )

4 - *tert* - ブトキシカルボニルアミノ - 4 - メチルシクロヘキサノン 9.13 g、水素化ホウ素ナトリウム 3.05 g およびイソプロピルアルコール 100 mL の混合物を室温で 1 時間搅拌する。

反応液を氷冷下、飽和塩化アンモニウム水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出する。

得られた抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去することにより、*t* - 4 - *tert* - ブトキシカルボニルアミノ - 4 - メチル - *r* - 1 - シクロヘキサノール及び *c* - 4 - *tert* - ブトキシカルボニルアミノ - 4 - メチル - *r* - 1 - シクロヘキサノールの混合物 9.20 g を得る。

【0199】

( 2 )

前記(1)で得られる化合物 9.20 g、*p* - メトキシ安息香酸クロリド 8.26 g、ジメチルアミノピリジン 5.93 g および塩化メチレン 100 mL の混合物を 20 時間加熱還流する。

冷却後、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、10%クエン酸水溶液、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去する。

残渣を *n* - ヘキサンから結晶化し、*c* - 4 - *tert* - ブトキシカルボニルアミノ - 4 -

heating suspension it does colorless crystal which is acquired in hexane - isopropyl ether mixed solvent, 0 ° with filters and obtains *CIS*-4 -*t* - butoxy carbonyl amino cyclohexanol 6.95 G.

【0197】

(3)

compound of Table 6 Reference Example 9- 58~9- 64 is obtained making use of *CIS*- which is acquired with description above 4 -*t* - butoxy carbonyl amino cyclohexanol and corresponding raw material compound, to similar to Reference Example 9- 1.

【0198】

Reference Example 10- 1

(1)

4 -*t* - butoxy carbonyl amino - 4- methyl cyclohexanone 9.13 G, mixture of sodium borohydride 3.05 g and isopropyl alcohol 100ml 1 hour is agitated with room temperature.

It dilutes reaction mixture with under ice cooling, saturated ammonium chloride aqueous solution, extracts with ethylacetate.

extracted liquid which it acquires is washed with water and saturated saline, *T*-4 -*t* - butoxy carbonyl amino - 4- methyl- *R*- 1 -cyclohexanol and *C*- 4 -*t* - butoxy carbonyl amino - 4- methyl- *R*- 1 -cyclohexanol mixture 9.20 g is obtained after drying, by vacuum distillation doing solvent with anhydrous sodium sulfate.

【0199】

(2)

mixture of compound 9.20 g, *p*-methoxy benzoic acid chloride 8.26 g, dimethylamino pyridine 5.93 g and methylene chloride 100ml which are acquired with aforementioned (1) is done 20 hour heating and refluxing.

After cooling, reaction mixture is washed with saturated aqueous sodium bicarbonate solution, 10% citric acid aqueous solution, water and saturated saline, after drying, solvent is removed with anhydrous sodium sulfate.

residue crystallization is done from *N*-hexane, *C*- 4 -*t* - butoxy carbonyl amino - 4- methyl- *O*- (4 -methoxyphenyl

メチル - O - (4 - メトキシフェニルカルボニル) - r - 1 - シクロヘキサノール(cis体化合物) 0.68 gを得る。

## 【0200】

また、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[溶媒：酢酸エチル / n - ヘキサン(1 / 10)]で精製し、前記化合物(cis体化合物)と t - 4 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 4 - メチル - O - (4 - メトキシフェニルカルボニル) - r - 1 - シクロヘキサノール(trans体化合物)の混合物(1 : 5) 3.50 gを得る。

## 【0201】

( 3 )

前記(2)で得られるcis体化合物 10.68 g、水酸化ナトリウム 6.10 g、メタノール 150 mL および水 120 mL の混合物を外温 75°C で 1 時間加熱する。

反応液を冷却後、溶媒を減圧留去し、酢酸エチルで抽出する。

抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去することにより、c - 4 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 4 - メチル - r - 1 - シクロヘキサノール 6.61 gを得る。

## 【0202】

( 4 )

前記(2)で得られるcis体とtrans体の混合物(1 : 5) 3.50 gを用い、前記(3)と同様に処理することにより、t - 4 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 4 - メチル - r - 1 - シクロヘキサノール 1.77 gを得る。

## 【0203】

参考例 10 - 2 ~ 10 - 8 t - 4 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 4 - メチル - r - 1 - シクロヘキサノール(参考例 10 - 1(4))および対応原料化合物を用い、参考例 9 - 1と同様にして、表 6 参考例 10 - 2 ~ 10 - 3 の化合物を得る。

また、c - 4 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 4 - メチル - r - 1 - シクロヘキサノール(参考例 10 - 1(3))を用い、同様にして、表 6 参考例 10 - 4 ~ 10 - 8 の化

carbonyl) - R - 1 - cyclo hexa knoll (cis isomer compound) 0.68 g are obtained.

## 【0200】

In addition, residue is refined with silica gel column chromatography [solvent : ethylacetate / n-hexane (1 / 10)], theaforementioned compound (cis isomer compound) with T-4 - t - butoxy carbonyl amino - 4 - methyl - O - (4 - methoxyphenyl carbonyl) - R - 1 - cyclo hexa knoll the mixture of (trans body compound) (1 : 5) 3.50 g are obtained.

## 【0201】

(3)

mixture of cis isomer compound 10.68 g, sodium hydroxide 6.10 g, methanol 150ml and water 120 ml which are acquired with aforementioned (2) 1 hour is heated with external temperature 75\*.

reaction mixture after cooling, vacuum distillation it does solvent, extracts with ethylacetate.

extracted liquid is washed with saturated aqueous sodium bicarbonate solution, water and saturated saline, C-4 - t - butoxy carbonyl amino - 4 - methyl - R - 1 - cyclo hexa knoll 6.61 G is obtained after drying, by vacuum distillation doing solvent with anhydrous sodium sulfate.

## 【0202】

(4)

T-4 - t - butoxy carbonyl amino - 4 - methyl - R - 1 - cyclo hexa knoll 1.77 G is obtained by treating in same way the mixture of cis isomer and trans body which are acquired with theaforementioned (2) (1 : 5) making use of 3.50 g, description above (3) with.

## 【0203】

Making use Reference Example 10 - 1 (4) and of corresponding raw material compound, to similar to Reference Example 9 - 1, the compound of Table 6 Reference Example 10 - 2 ~ 10 - 3 is obtained. Reference Example 10 - 2 ~ 10 - 8 t - 4 - t - butoxy carbonyl amino - 4 - methyl - r - 1 - cyclo hexa knoll

Making use of Reference Example 10 - 1 (3), to similar, compound of Table 6 Reference Example 10 - 4 ~ 10 - 8 is obtained. In addition, C-4 - t - butoxy carbonyl amino - 4 -

化合物を得る。

【0204】

参考例 11-1~11-38 及び 12-1~12-96 trans-4-(tert-butyl cyclohexanecarboxylic acid 500mg and N-methyl-benzylamine 250mg、1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethyl carbodiimide acetate 434mg、1-hydroxybenzotriazole 306 mg、及び N,N-ジメチルホルムアミド 5 mL の混合物を室温で 15 時間攪拌する。

反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性とした後、酢酸エチルで抽出する。

抽出液を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去することにより N-ベンジル-trans-4-tert-butyl cyclohexanecarboxamide 691 mg を得る。

この化合物 670 mg と 4 N-塩酸-ジオキサン 5 mL、及びジオキサン 5 mL の混合物を室温で 12 時間攪拌する。

反応液を濃縮することにより trans-4-amino-N-benzyl-N-methylcyclohexanecarboxamide 塩酸塩(表 7 参考例 11-1) 585 mg を得る。

【0205】

また、対応する原料アミン化合物(鎖状アミン化合物、またはピペリジン化合物、ピペラジン化合物などの環状第二アミン化合物など)を用い、前記と同様にして、表 7 および表 8 参考例 11-2~11-38 および 12-1~12-96 の化合物を得る。

(但し、フリー体化合物は、塩酸塩化合物の水溶液を炭酸カリウムで飽和し、クロロホルムで抽出した後、抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去することにより得ることができる。)

(原料アミン化合物(ピペリジン化合物、ピペラジン化合物など)は、後記参考例 15-1~15-11、もしくは公知方法、もしくはこれらを組み合わせた方法により合成したものをを用いる。)

参考例 12-97

methyl-R-1-cyclohexanol

【0204】

Reference Example 11-1~11-38 and 12-1-12-96 trans-4-(tert-butoxy carbonyl amino)cyclohexanecarboxylic acid 500mg and N-methyl-benzylamine 250mg; 1-(3-dimethylamino propyl)-3-ethyl carbodiimide acetate 434mg, 1-hydroxybenzotriazole 306 mg, and mixture of N,N-dimethylformamide 5 ml 15 hours is agitated with room temperature.

In reaction mixture after making alkalinity including sodium bicarbonate water solution, it extracts with ethylacetate.

extracted liquid is washed with water and saturated saline, N-benzyl-trans-4-tert-butoxy carbonyl amino-N-methylcyclohexanecarboxamide 691mg is obtained after drying, by vacuum distillation doing solvent with anhydrous sodium sulfate.

this compound 670mg and 4 N-hydrochloric acid-dioxane 5ml, and mixture of dioxane 5ml 12 hours are agitated with room temperature.

trans-4-amino-N-benzyl-N-methylcyclohexanecarboxamide \*acetate (Table 7 Reference Example 11-1) 585 mg are obtained by concentrating the reaction mixture.

【0205】

In addition, Table 7 and Table 8 Reference Example 11-2~11-38 and 12-1-12-96 compound is obtained making use of starting material amine compound (Such as chain amine compound, or piperidine compound, piperazine compound or other cyclic secondary amine compound) which corresponds, to similar to description above.

(However, aqueous solution of acetate compound saturated to do free compound compound, with the potassium carbonate, after extracting with chloroform, extracted liquid is dried with the anhydrous sodium sulfate, vacuum distillation doing by it can acquire solvent.)

{starting material amine compound (Such as piperidine compound, piperazine compound) uses those which are synthesized with postscript Reference Example 15-1~15-11, or publicly known method, or method which combines these.}

Reference Example 12-97

( 1 )

trans - 4 - ( tert - ブトキシカルボニルアミノ ) シクロヘキサカルボン酸 4.5 g、チオモルホリン 2.29 g、1 - ( 3 - ジメチルアミノプロピル ) - 3 - エチルカルボジイミド 3.90 g、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール 2.74 g、及び N, N - ジメチルホルムアミド 30 mL の混合物を室温で 4 時間撹拌する。

反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加えアルカリ性とした後、酢酸エチルで抽出する。

抽出液を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。

残渣をジイソプロピルエーテルに懸濁し、析出した沈殿を濾取することにより、N - tert - ブトキシカルボニル - trans - 4 - ( 4 - チオモルホリニルカルボニル ) シクロヘキシルアミンを得る。

[0206]

( 2 )

前記(1)で得られる化合物 5.4 g のクロロホルム 50 mL 溶液に、氷冷下 75% - メタクロロ過安息香酸 8.9 g を加え、室温で 1 時間撹拌する。

反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加えアルカリ性とした後、酢酸エチルで抽出する。

抽出液を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。

残渣をジイソプロピルエーテルに懸濁し、析出した沈殿を濾取する。

ついで、この化合物をジオキサン 25 mL に懸濁し、4 N 塩酸 - ジオキサン溶液 ( 25 mL ) を加えて室温にて 16 時間撹拌する。

反応液にエーテルを加え、析出した沈殿を濾取し、水に溶解する。

炭酸カリウムを加えアルカリ性とした後、クロロホルムで抽出する。

抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。

残渣をジイソプロピルエーテルに懸濁し、析出した沈殿を濾取することで、trans - 4 - ( 1, 1 - ジオキソ - 4 - チオモルホリニルカルボニル ) シクロヘキシルアミン ( 表 8

(1)

trans - 4 - ( t - butoxy carbonyl amino ) cyclohexanecarboxylic acid 4.5 g, thiomorpholine 2.29 g, 1 - ( 3 - di methylamino propyl ) - 3 - ethyl carbodiimide 3.90 g, 1 - hydroxybenzotriazole 2.74 g, and mixture of N,N-dimethylformamide 30ml 4 hours is agitated with room temperature.

In reaction mixture after making alkalinity including sodium bicarbonate water solution, it extracts with ethylacetate.

extracted liquid is washed with water and saturated saline, after drying, the solvent vacuum distillation is done with anhydrous sodium sulfate.

residue suspension is done in diisopropyl ether, N-t - butoxy carbonyl - trans - 4 - ( 4 - thiomorpholinyl carbonyl ) cyclohexylamine is obtained by filtering precipitation which was precipitated.

[0206]

(2)

In chloroform 50ml solution of compound 5.4 g which is acquired with aforementioned(1), 1 hour it agitates with room temperature including under ice cooling 75% - perchlorobenzoic acid 8.9 g.

In reaction mixture after making alkalinity including sodium bicarbonate water solution, it extracts with ethylacetate.

extracted liquid is washed with water and saturated saline, after drying, the solvent vacuum distillation is done with anhydrous sodium sulfate.

residue suspension is done in diisopropyl ether, precipitation which was precipitated is filtered.

Next, suspension it does this compound in dioxane 25ml, 16 hours it agitates with room temperature including 4 N hydrochloric acid-dioxane solution (25 ml).

It filters precipitation which was precipitated including the ether, in reaction mixture, melts in water.

After making alkalinity including potassium carbonate, it extracts with the chloroform.

extracted liquid after drying, solvent vacuum distillation is done with anhydrous sodium sulfate.

residue suspension is done in diisopropyl ether, by fact that the precipitation which was precipitated is filtered, trans - 4 - ( 1 and 1 - di oxo - 4 - thiomorpholinyl carbonyl ) cyclohexylamine ( Table 8 Reference Example 12- 97 ) is

参考例 12 - 97)を得る。

【0207】

参考例 13 - 1 ~ 13 - 7 trans - 4 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸 5.07 g の塩化メチレン 50 ml 懸濁液に塩化チオニル 4.0 ml 及び N, N - ジメチルホルムアミド 0.3 ml を加え、室温で 1 時間搅拌する。

反応液を減圧濃縮して得られる固体のうち 500 mg を、氷冷した 2 - アミノピリミジン 207 mg とトリエチルアミン 0.4 ml の塩化メチレン 8 ml 溶液へ加える。

室温で 2 時間搅拌後、反応液に水を加え、クロロホルムで抽出する。

抽出液を減圧濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒: クロロホルム - メタノール (50 : 1)) で精製することにより、N - ベンジルオキシカルボニル - trans - 4 - ((ピリミジン - 2 - イルアミノ)カルボニル)シクロヘキシルアミン 240 mg を得る。

この化合物を脱保護処理に付し、trans - 4 - ((ピリミジン - 2 - イルアミノ)カルボニル)シクロヘキシルアミン (表 8 参考例 13 - 1) を得る。

【0208】

また、2 - アミノピリミジンに代えて、対応原料化合物を用い、前記と同様に処理することにより、表 8 参考例 13 - 2 ~ 13 - 7 の化合物を得る。

【0209】

脱保護は、臭化水素酢酸を用い、以下のように行う。

すなわち、化合物を 30 % 臭化水素酢酸溶液 3 ml 中 50 °C で 4 時間搅拌する。

反応液にジイソプロピルエーテル 30 ml を加え、析出物を濾取することにより、脱保護された化合物の臭化水素酸塩を得る。

この臭化水素酸塩を水溶液とし、炭酸カリウムで飽和し、クロロホルムで抽出することにより、フリー体を得る。

【0210】

但し、参考例 13 - 2 の化合物の脱保護は、パラジウム炭素を用いて以下のように行う。

obtained.

【0207】

In methylene chloride 50ml suspension of Reference Example 13- 1~13- 7trans - 4- (benzyloxycarbonyl amino ) cyclohexanecarboxylic acid 5.07 g 1 hour it agitates with room temperature including thionyl chloride 4.0ml and N,N-dimethylformamide 0.3ml .

vacuum concentration doing reaction mixture , 2 -amino pyrimidine 207mg where ice cooling it does and it adds inside 500 mg of solid which is acquired, to methylene chloride 8ml solution of triethylamine 0.4ml .

With room temperature 2 hours agitation later, in reaction mixture it extracts with chloroform including water.

vacuum concentration doing extracted liquid , you obtain N-benzyloxycarbonyl - trans - 4- { (pyrimidine - 2-yl amino ) carbonyl } cyclohexylamine 240mg by refining residue which is acquired with silica gel column chromatography {solvent :chloroform - methanol (50: 1) }.

this compound it attaches on deprotection treatment, obtains trans - 4- { (pyrimidine - 2-yl amino ) carbonyl } cyclohexylamine (Table 8 Reference Example 13- 1 ).

【0208】

In addition, replacing in 2 -amino pyrimidine , you obtain compound of Table 8 Reference Example 13- 2~13- 7 by treating in same way as description above making use of the corresponding raw material compound .

【0209】

Making use of hydrogen bromide acetic acid , like below it does deprotection .

namely, compound is agitated in 50 30% hydrogen bromide acetic acid solution 3ml \* with 4 hours .

hydrobromide of compound which deprotection is done is obtained in the reaction mixture by filtering precipitate including diisopropyl ether 30ml .

It designates this hydrobromide as aqueous solution , saturated does with potassium carbonate , it obtains free compound by extracting with chloroform .

【0210】

However, deprotection of compound of Reference Example 13- 2, making use of palladium-carbon like below it does.

すなわち、化合物のメタノール - テトラヒドロフラン懸濁液に、10%パラジウム炭素触媒及びギ酸アンモニウムを加え加熱還流する。

不溶物を濾別し、濾液を減圧濃縮する。

#### 【0211】

参考例 13-8 ~ 13-16 アルゴン雰囲気下、trans-4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸クロリド 1.0 g、トリブチルフェニルチン 1.92 g、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム 61 mg、及びジオキサン 10 mL の混合物を 110 °C で 12 時間加熱攪拌する。

冷却後、反応液を遠心濃縮装置で濃縮後、残渣をテトラヒドロフランに溶解し、シリカゲル 5 g と共に濃縮乾固する。

得られる残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー[溶媒：酢酸エチル - ヘキサン(1:2)から(1:1)]で精製し、N-ベンジルオキシカルボニル-trans-4-ベンゾイルシクロヘキシルアミン 883 mg を得る。

この化合物 870 mg を、アルゴン雰囲気下、トリメチルシリルヨード 1.0 g、及びクロロホルム 5 mL と共に室温で 2 時間攪拌する。

原料の消失を TLC で確認し、反応液にメタノール 0.17 mL とジエチルエーテル 5 mL を加え、室温で 3 日間攪拌する。

得られる沈殿物を濾取後、無水ジエチルエーテルで洗浄、乾燥し、trans-4-ベンゾイルシクロヘキシルアミン(表 8 参考例 13-8) 830 mg を得る。

また、前記と同様にして、表 8 参考例 13-9 ~ 13-16 の化合物を得る。

#### 【0212】

参考例 13-17

(1)

trans-4-メトキシカルボニルシクロヘキサン-1-カルボン酸 5 g とオキサリルクロリドから trans-4-メトキシカル

In methanol - tetrahydrofuran suspension of namely, compound, heating and refluxing it does including 10% palladium-carbon catalyst and ammonium formate.

insoluble matter is filtered, filtrate vacuum concentration is done.

#### 【0211】

Under Reference Example 13-8~13-16 argon atmosphere, trans-4-(benzyloxycarbonyl amino) cyclohexanecarbonyl chloride 1.0 g, tributyl phenyl tin 1.92 g, dichloro screw (triphenyl phosphine) palladium 61 mg, and mixture of dioxane 10ml are done 110 ° with 12 hour heating and stirring.

After cooling, reaction mixture after concentrating, it melts residue in tetrahydrofuran with centrifugation concentration apparatus, concentrated dry solid does in silica gel 5 g and Ban.

residue which is acquired is refined with silica gel flush column chromatography [From solvent: ethylacetate - hexane (1:2) (1:1)], N-benzyloxycarbonyl - trans-4-benzoyl cyclohexylamine 883mg is obtained.

this compound 870mg, under argon atmosphere, to trimethylsilyl iodide 1.0 g, and chloroform 5ml and Ban 2 hours is agitated with room temperature.

You verify disappearance of starting material with TLC, to reaction mixture 3-day period you agitate with room temperature including methanol 0.17ml and diethyl ether 5ml.

After filtering, with anhydrous diethyl ether you wash, dry precipitate which is acquired, trans-4-benzoyl cyclohexylamine (Table 8 Reference Example 13-8) obtain 830 mg.

In addition, compound of Table 8 Reference Example 13-9~13-16 is obtained to similar to description above.

#### 【0212】

Reference Example 13-17

(1)

trans-4-methoxycarbonyl cyclohexane-1-carbonyl chloride is obtained from trans-4-methoxycarbonyl cyclohexane-1-carboxylic acid 5 g and oxalyl chloride.

ボニルシクロヘキサン - 1 - カルボン酸クロリドを得る。

その塩化メチレン 50 mL 溶液に、氷冷下でモルホリン 7.58 g を滴下し、2 時間攪拌する。

反応液を 10 % クエン酸水溶液にあけ、クロロホルムで抽出後、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。

残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー[溶媒：酢酸エチル - ヘキサン (1 : 1) から酢酸エチル - クロロホルム (1 : 1)] で精製し、ヘキサンから結晶化して、trans - 1 - メトキシカルボニル - 4 - (モルホリノカルボニル) シクロヘキサン 6.49 g を得る。

【0213】

(2)

アルゴン雰囲気下、用時調製した LDA (リチウムジイソプロピルアミド) のヘキサン - テトラヒドロフラン (3 : 5) 溶液 40 mL (0.024 mol) に、- 78 °C で、前記 (1) 項で得られる化合物 2.0 g のテトラヒドロフラン溶液 10 mL を滴下し、2 時間かけて - 30 °C まで昇温攪拌する。

反応液を再度 - 78 °C に冷却し、メチルヨージド 1.46 mL と反応させ、氷温まで昇温後、水を加え、酢酸エチルで抽出する。

抽出液を 10 % クエン酸水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。

残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー[溶媒：酢酸エチル - ヘキサン (1 : 2) から (1 : 1)] で精製し、1 - メトキシカルボニル - 1 - メチル - 4 - (モルホリノカルボニル) シクロヘキサンの異性体混合物 1.47 g を得る。

この混合物を水酸化ナトリウム 158 mg、エタノール 1 mL、水 1 mL の混合物中で室温 12 時間攪拌する。

反応液をジエチルエーテルで抽出し、抽出液を水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。

残渣をジエチルエーテル - ヘキサン混合溶媒から再結晶し、1 - メトキシカルボニル - 1 - メチル - 4 - (モルホリノカルボニル) シク

In its salt conversion methylene 50ml solution, it drips morpholine 7.58 g with under ice cooling, 2 hours agitates.

reaction mixture is opened to 10% citric acid aqueous solution, with chloroform after extracting, after drying, solvent vacuum distillation is done with magnesium sulfate.

It refines residue with silica gel flush column chromatography [From solvent :ethylacetate - hexane (1: 1) ethylacetate - chloroform (1: 1)], crystallization does from hexane, obtains trans - 1 - methoxycarbonyl - 4 - (morpholino carbonyl) cyclohexane 6.49 g.

【0213】

(2)

Under argon atmosphere, in hexane - tetrahydrofuran (3: 5) solution 40ml (0.024 mol) of LDA (lithium diisopropyl amide) which the preparation at time of use is done, - 78 °C with, it drips tetrahydrofuran solution 10ml of compound 2.0 g which is acquired with aforementioned Claim (1), 2 hours applies and - 30 °C to temperature rise agitates.

For second time - 78 °C it cools reaction mixture, reacts with methyl iodide 1.46ml, it extracts with ethylacetate after temperature rise, including water to the ice temperature.

extracted liquid 10% citric acid aqueous solution, water, sequential is washed with saturated saline, after drying, solvent vacuum distillation is done with anhydrous sodium sulfate.

residue is refined with silica gel flush column chromatography [From solvent :ethylacetate - hexane (1: 2) (1: 1)], 1 - methoxycarbonyl - 1 - methyl - 4 - isomeric mixture 1.47 g of (morpholino carbonyl) cyclohexane is obtained.

this mixture room temperature 12 time is agitated in mixture of sodium hydroxide 158mg, ethanol 1ml, water 1 ml.

reaction mixture is extracted with diethyl ether, extracted liquid is washed with the water, after drying, solvent vacuum distillation is done with anhydrous sodium sulfate.

residue recrystallization is done from diethyl ether - hexane mixed solvent, 1 - methoxycarbonyl - 1 - methyl - 4 - single isomer 592mg of the (morpholino carbonyl) cyclohexane is

口ヘキサンの単一異性体 592 mg を得る。

【0214】

(3)

前記(2)項で得られる化合物(単一異性体) 546 mg を、水酸化ナトリウム 251 mg、メタノール 5 mL、水 10 mL の混合物中で 110°C、2 時間加熱攪拌する。

冷却後、反応液を 10% 塩酸で pH 3 に調整し、クロロホルムで 3 回抽出し、抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。

得られる化合物(カルボン酸) 479 mg とジフェニルホスホニルアジド 550 mg、ベンジルアルコール 216 mg のトルエン 5 mL 溶液を 12 時間加熱攪拌する。

冷却後、反応液に 10% クエン酸水溶液を加え、トルエン層を分離後、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。

得られる残渣をシリカゲルフラッシュカラム クロマトグラフィー[溶媒: 酢酸エチル - ヘキサン(1:2)から(1:1)]で精製し、N-ベンジルオキシカルボニル - 1-メチル - 4-(モルホリノカルボニル)シクロヘキシルアミン 387 mg を得る。

この化合物をトリメチルシリルヨードで処理して脱保護し、1-メチル - 4-(モルホリノカルボニル)シクロヘキシルアミン(表 8 参考例 13 - 17)を得る。

【0215】

参考例 13 - 18 ~ 13 - 21 trans - 4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸とピペラジンを前記参考例 11 - 1 と同様に処理して、N-tert-ブトキシカルボニル - trans - 4-(1-ピペラジニルカルボニル)シクロヘキシルアミンを得る。

この化合物 400 mg、トリエチルアミン 260 mg、および塩化メチレン 8 mL の混合溶液に、氷冷下、クロロ炭酸メチルを滴下し、室温にて終夜攪拌する。

反応液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮する。

得られた残渣をイソプロピルエーテルに懸濁し、析出した沈殿を濾取することにより、N

obtained.

【0214】

(3)

compound which is acquired with aforementioned Claim (2) (single isomer) 546 mg, 110 °, 2 hours heating and stirring are done in mixture of sodium hydroxide 251 mg, methanol 5 ml, water 10 ml.

After cooling, you adjust reaction mixture pH 3 with 10% hydrochloric acid, the thrice extract with chloroform, extracted liquid after drying, vacuum distillation do the solvent with magnesium sulfate.

compound which is acquired (carboxylic acid) 479 mg and toluene 5 ml solution of biphenyl phosphonyl azido 550 mg, benzyl alcohol 216 mg are done 12 hour heating and stirring.

After cooling, in reaction mixture toluene layer after separating, is washed with saturated saline including 10% citric acid aqueous solution, after drying, solvent vacuum distillation is done with anhydrous sodium sulfate.

residue which is acquired is refined with silica gel flush column chromatography [From solvent: ethylacetate - hexane (1:2) (1:1)], N-benzoyloxycarbonyl - 1-methyl-4-(morpholino carbonyl) cyclohexylamine 387 mg is obtained.

Treating this compound with trimethylsilyl iodide, deprotection it does, 1-methyl-4- obtains(morpholino carbonyl) cyclohexylamine (Table 8 Reference Example 13-17).

【0215】

Treating Reference Example 13-18~13-21 trans - 4-(t-butoxy carbonyl amino) cyclohexanecarboxylic acid and piperazine in same way as the aforementioned Reference Example 11-1, you obtain N-t-butoxy carbonyl - trans - 4-(1-piperazinyl carbonyl) cyclohexylamine.

It drips under ice cooling, chloro methyl carbonate to mixed solution of this compound 400 mg, triethylamine 260 mg, and methylene chloride 8 ml, overnight agitates with room temperature.

sequential you wash reaction mixture with water, and saturated saline after drying, vacuum concentration do with anhydrous sodium sulfate.

residue which it acquires suspension is done in isopropyl ether, the N-tert-butoxy carbonyl - trans - 4-(4

-tert-butyl carbonyl-trans-4-(4-methoxycarbonyl-1-piperazinyl carbonyl)cyclohexylamine 410mg is obtained by filtering precipitation which was precipitated.

[0216]

この化合物を常法に従い、酸性条件下で脱保護し、さらに塩基性に戻し、trans-4-(4-methoxycarbonyl-1-piperazinyl carbonyl)cyclohexylamine (表8 参考例13-18)を得る。

[0217]

また、前記と同様にして、表8 参考例13-19~13-21の化合物を得る。

[0218]

参考例 13-22 N-tert-butyl carbonyl-trans-4-(piperazinyl carbonyl)cyclohexylamine 623mg, 3,4-diethoxy-3-cyclobutene-1,2-dione 340mg and mixture of ethanol 5ml 2.5 days are agitated with room temperature.

反応液を減圧濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:クロロホルム-メタノール(50:1))で精製後エーテルにて粉末化する。

この化合物を塩酸-ジオキサンで処理して脱保護し、trans-4-(4-(4-ethoxy-1,2-dioxo-3-cyclobutene-3-yl)piperazinyl carbonyl)cyclohexylamine (表8 参考例13-22)を得る。

[0219]

参考例 13-23

(1)

N-benzoyloxycarbonyl piperazine 1101mg, 3,4-butoxy-3-cyclobutene-1,2-dione 1131mg and mixture of ethanol 5 ml 25 hours is agitated with the room temperature.

反応液を減圧濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:クロロホルム-酢酸エチル(19:1))で精製することにより、1-benzoyloxycarbonyl-4-(4-butoxy-1,2-dioxo-3-cyclobutene-3-yl)-piperazine 1570mg is obtained by refining with solvent:chloroform-ethylacetate (19:1). vacuum concentration doing reaction mixture, residue which is acquired silica gel column chromatography

-methoxycarbonyl-1-piperazinyl carbonyl)cyclohexylamine 410mg is obtained by filtering precipitation which was precipitated.

[0216]

this compound in accordance with conventional method, deprotection it does under the acidic condition, furthermore resets to basic, obtains trans-4-(4-methoxycarbonyl-1-piperazinyl carbonyl)cyclohexylamine (Table 8 Reference Example 13-18).

[0217]

In addition, compound of Table 8 Reference Example 13-19~13-21 is obtained to similar to description above.

[0218]

Reference Example 13-22 N-t-[butokishikishikaruboniru]-trans-4-(piperazinyl carbonyl)cyclohexylamine 623mg, 3,4-diethoxy-3-cyclobutene-1,2-dione 340mg and mixture of ethanol 5ml 2.5 days are agitated with room temperature.

With solvent:chloroform-methanol (50:1) after refining powdering it does with ether, vacuum concentration doing reaction mixture, residue which is acquired silica gel column chromatography

Treating this compound with hydrochloric acid-dioxane, deprotection it does, obtains the trans-4-(4-(4-ethoxy-1,2-dioxo-3-cyclobutene-3-yl)piperazinyl carbonyl)cyclohexylamine (Table 8 Reference Example 13-22).

[0219]

Reference Example 13-23

(1)

mixture of N-benzoyloxycarbonyl piperazine 1101mg, 3,4-butoxy-3-cyclobutene-1,2-dione 1131mg and ethanol 5 ml 25 hours is agitated with the room temperature.

1-benzoyloxycarbonyl-4-(4-butoxy-1,2-dioxo-3-cyclobutene-3-yl)-piperazine 1570mg is obtained by refining with solvent:chloroform-ethylacetate (19:1). vacuum concentration doing reaction mixture, residue which is acquired silica gel column chromatography

70 mg を得る。

この化合物を 10% 塩酸 3 ml の存在下、水素雰囲気下、パラジウム炭素で処理して、脱保護し、4 - (4 - ブトキシ - 1, 2 - ジオキソ - 3 - シクロブテン - 3 - イル) - ピペラジンを得る。

【0220】

(2)

前記(1)で得られる化合物と trans - (4 - ベンジルオキシカルボニルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸クロリドを、塩化メチレン中、トリエチルアミン存在下に反応させることにより、N - ベンジルオキシカルボニル - trans - 4 - (4 - (4 - ブトキシ - 1, 2 - ジオキソ - 3 - シクロブテン - 3 - イル)ピペラジノカルボニル)シクロヘキシルアミンを得る。

【0221】

(3)

前記(2)で得られる化合物とジメチルアミン塩酸塩を、トリエチルアミン存在下、エタノール中で反応させることにより、N - ベンジルオキシカルボニル - trans - 4 - (4 - (4 - ジメチルアミノ - 1, 2 - ジオキソ - 3 - シクロブテン - 3 - イル)ピペラジニルカルボニル)シクロヘキシルアミンを得る。

この化合物を、ヨウ化トリメチルシランで処理して脱保護し、trans - 4 - (4 - (4 - ジメチルアミノ - 1, 2 - ジオキソ - 3 - シクロブテン - 3 - イル)ピペラジニルカルボニル)シクロヘキシルアミン (表 8 参考例 13 - 23)を得る。

【0222】

参考例 13 - 24 N - ベンジルオキシカルボニル - trans - 4 - ((5 - ヒドロキシメチル - 2 - イソインドリニル)カルボニル)シクロヘキシルアミン 0.31 g のテトラヒドロフラン - 塩化メチレン 10 ml の懸濁液に氷冷下、トリエチルアミン 0.15 ml、塩化メタンスルホニル 0.07 ml を加え、氷冷下 1 時間攪拌する。

反応混合物に水を加え、酢酸エチルにて抽出する。

抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。

Under existing of 10% hydrochloric acid 3ml and under hydrogen atmosphere, treating this compound with palladium-carbon, deprotection it does, 4 - (4 - butoxy - 1,2-di oxo - 3- cyclobutene - 3-yl) obtains -piperazine.

【0220】

(2)

N-benzyloxycarbonyl - trans - 4 - {4 - (4 - butoxy - 1,2-di oxo - 3- cyclobutene - 3-yl) piperazino carbonyl} cyclohexylamine is obtained compound and trans - (4 - benzyloxycarbonyl amino) cyclohexanecarbonyl chloride which are acquired with aforementioned (1), by reacting in the methylene chloride and under triethylamine existing.

【0221】

(3)

N-benzyloxycarbonyl - trans - 4 - {4 - (4 - di methylamino - 1,2-di oxo - 3- cyclobutene - 3-yl) piperaziny carbonyl} cyclohexylamine is obtained compound and dimethyl amine acetate which areacquired with aforementioned (2), under triethylamine existing and in the ethanol by reacting.

Treating this compound, with iodide trimethyl silane, deprotection it does, obtains the trans - 4 - {4 - (4 - di methylamino - 1,2-di oxo - 3- cyclobutene - 3-yl) piperaziny carbonyl} cyclohexylamine (Table 8 Reference Example 13-23).

【0222】

under ice cooling 1 hour it agitates to suspension of tetrahydrofuran - methylene chloride 10 ml of Reference Example 13- 24 N-benzyloxycarbonyl - trans - 4 - { (5 - hydroxymethyl - 2- isoindoliny) carbonyl } cyclohexylamine 0.31 g including under ice cooling, triethylamine 0.1 5ml, chloride methane sulfonyl 0.07ml.

In reaction mixture it extracts with ethylacetate including water.

extracted liquid after drying, solvent vacuum distillation is done with anhydrous sodium sulfate.

残渣にジメチルホルムアミド 5 ml、モルホリン 0.25 ml を加え、室温にて一晩攪拌する。

反応混合物に水を加え、酢酸エチルにて抽出する。

抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。

残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶媒: クロロホルム-メタノール = 100:1) で精製する。

この化合物を水素雰囲気下、パラジウム炭素で処理して、trans-4-[(5-モルホリノメチル-2-イソインドリニル)カルボニル]シクロヘキシルアミン(表 8 参考例 13-24)を得る。

【0223】

参考例 13-25 ~ 13-29

(1)

N-ベンジルオキシカルボニル-trans-4-[(5-ヒドロキシメチル-2-イソインドリニル)カルボニル]シクロヘキシルアミン 4.0 g のクロロホルム 120 ml 溶液に二酸化マンガン 20 g を加え室温にて 4 時間攪拌する。

セライトにより二酸化マンガンを濾別し、溶媒を減圧留去する。

残渣をヘキサン-酢酸エチルに懸濁し、結晶を濾取することにより、N-ベンジルオキシカルボニル-trans-4-[(5-ホルミル-2-イソインドリニル)カルボニル]シクロヘキシルアミンを得る。

【0224】

(2)

硝酸銀 3.35 g の水溶液に氷冷下、上記(1)で得られる化合物 2.75 g、エタノール 110 ml を加えた後、水酸化カリウム 2.61 g の水溶液を滴下する。

氷冷下 1 時間攪拌し、セライトにて濾別後溶媒を減圧留去する。

残渣に 1 N 塩酸水 50 ml を加え、クロロホルム抽出する。

抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。

To residue overnight it agitates with room temperature including dimethylformamide 5ml, morpholine 0.25ml.

In reaction mixture it extracts with ethylacetate including water.

extracted liquid after drying, solvent vacuum distillation is done with anhydrous sodium sulfate.

residue is refined with silica gel chromatography (solvent: [chloroform-methanol] = 100:1).

Under hydrogen atmosphere, treating this compound with palladium-carbon, you obtain the trans-4-[(5-morpholino methyl-2-isoindolyl) carbonyl] cyclohexylamine (Table 8 Reference Example 13-24).

【0223】

Reference Example 13-25~13-29

(1)

To chloroform 120ml solution of N-benzoyloxycarbonyl-trans-4-[(5-hydroxymethyl-2-isoindolyl) carbonyl] cyclohexylamine 4.0 g 4 hours it agitates with the room temperature including manganese dioxide 20 g.

manganese dioxide is filtered due to celite, solvent vacuum distillation is done.

residue suspension is done in hexane-ethylacetate, N-benzoyloxycarbonyl-trans-4-[(5-formyl-2-isoindolyl) carbonyl] cyclohexylamine is obtained by filtering crystal.

【0224】

(2)

After adding compound 2.75 g and ethanol 110 ml which are acquired to aqueous solution of silver nitrate 3.35 g with under ice cooling, above-mentioned (1), aqueous solution of the potassium hydroxide 2.61 g is dripped.

under ice cooling 1 hour it agitates, after filtering vacuum distillation does solvent with celite.

chloroform extraction it makes residue including 1 N hydrochloric acid 50ml.

extracted liquid after drying, solvent vacuum distillation is done with anhydrous sodium sulfate.

残渣をヘキサン - エーテルに懸濁し、結晶を濾取することにより、N - ベンジルオキシカルボニル - trans - 4 - ((5 - カルボキシ - 2 イソインドリニル)カルボニル)シクロヘキシルアミンを得る。

【0225】

( 3 )

前記(2)で得られる化合物を用い、参考例 11 - 1と同様にして、原料アミン化合物と縮合した後、水素雰囲気下、パラジウム炭素で処理することにより、trans - 4 - ((5 - ジメチルアミノカルボニル - 2 - イソインドリニル)カルボニル)シクロヘキシルアミン(表 8 参考例 13 - 25)を得る。

また、同様にして、表 8 参考例 13 - 26 ~ 13 - 29 の化合物を得る。

【0226】

参考例 13 - 30 ~ 13 - 33

( 1 )

N - ベンジルオキシカルボニル - trans - 4 - ((5 - ホルミル - 2 - イソインドリニル)カルボニル)シクロヘキシルアミン(参考例 13 - 25 の(1)で得られる化合物) 3.0 g のアセトニトリル 25 ml の懸濁液に tert - ブチルカルバメート 2.6 g、トリエチルシラン 3.5 ml、トリフルオロ酢酸 1.15 ml を加え、室温にて一晩攪拌する。

反応混合物に水を加え、クロロホルムにて抽出する。

抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。

残渣をヘキサン - 酢酸エチルに懸濁し、結晶を濾取することにより、N - ベンジルオキシカルボニル - trans - 4 - ((5 - tert - ブトキシカルボニルアミノメチル - 2 - イソインドリニル)カルボニル)シクロヘキシルアミンを得る。

【0227】

( 2 )

前記(1)で得られる化合物を、水素雰囲気下、パラジウム炭素で処理することにより、trans - 4 - ((5 - tert - ブトキシカルボニルアミノメチル - 2 - イソインドリニル)カルボニル)シクロヘキシルアミン(表 8

residue suspension is done in hexane - ether, N-benzyloxycarbonyl - trans - 4 - { (5 - carboxy - 2isindoliny) carbonyl } cyclohexylamine isobtained by filtering crystal .

【0225】

(3)

trans - 4 - { (5 -di methylamino carbonyl - 2- isoindoliny) carbonyl } cyclohexylamine (Table 8 Reference Example 13- 25 ) is obtained after condensing, under hydrogen atmosphere ,by treating with palladium-carbon making use of compound which is acquiredwith aforementioned (2), to similar to Reference Example 11- 1, starting material amine compound .

In addition, compound of Table 8 Reference Example 13- 26~13- 29 is obtained to similar.

【0226】

Reference Example 13- 30~13- 33

(1)

N-benzyloxycarbonyl - trans - 4 - { (5 -formyl - 2- isoindoliny) carbonyl } cyclohexylamine (compound which is acquired with (1) of Reference Example 13- 25 ) to suspension of acetonitrile 25ml of 3.0 g overnight it agitates with room temperature including t-butyl carbamate 2.6 g and triethyl silane 3.5ml , trifluoroacetic acid 1.15ml .

In reaction mixture it extracts with chloroform including water.

extracted liquid after drying, solvent vacuum distillation is done with anhydrous sodium sulfate .

residue suspension is done in hexane - ethylacetate , N-benzyloxycarbonyl - trans - 4 - { (5 -t - butoxy carbonyl aminomethyl - 2- isoindoliny) carbonyl } cyclohexylamine isobtained by filtering crystal .

【0227】

(2)

trans - 4 - { (5 -t - butoxy carbonyl aminomethyl - 2- isoindoliny) carbonyl } cyclohexylamine (Table 8 Reference Example 13- 30 ) is obtained compound which is acquired with theaforementioned (1), under hydrogen atmosphere , by treating with palladium-carbon .

参考例 13 - 30)を得る。

【0228】

( 3 )

前記(1)で得られる化合物を 4 N 塩酸 - ジオキサンで処理することにより、N - ベンジルオキシカルボニル - trans - 4 - [(5 - アミノメチル - 2 - イソインドリニル)カルボニル]シクロヘキシルアミン・塩酸塩を得る。

【0229】

( 4 )

前記(3)で得られる化合物(塩酸塩)0.5 g の塩化メチレン - ピリジン 5 ml 溶液に、塩化シクロプロパンカルボニル 0.25 ml を加え室温 4 時間攪拌する。

反応混合物に希塩酸水を加え、クロロホルムにて抽出する。

抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。

残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶媒：クロロホルム - メタノール = 50 : 1)で精製し結晶物を得る。

この化合物を、水素雰囲気下、パラジウム炭素で処理することにより、trans - 4 - [(5 - シクロプロピルカルボニルアミノメチル - 2 - イソインドリニル)カルボニル]シクロヘキシルアミン(表 8 参考例 13 - 31)を得る。

【0230】

また、同様にして、表 8 参考例 13 - 32 ~ 13 - 33 の化合物を得る。

【0231】

参考例 13 - 34

( 1 )

N - ベンジルオキシカルボニル - trans - 4 - [(5 - ホルミル - 2 - イソインドリニル)カルボニル]シクロヘキシルアミン(参考例 13 - 25 の(1)で得られる化合物)0.3 g の蟻酸 3 ml の溶液に、ヒドロキシルアミン塩酸塩 0.08 g、蟻酸ナトリウム 0.09 g を加え、3 時間加熱還流する。

反応混合物に水を加え、酢酸エチルにて抽出

【0228】

(3)

N-benzyloxycarbonyl - trans - 4 - { (5 - aminomethyl - 2 - isoindolinyl ) carbonyl } cyclohexylamine \*acetate is obtained by treating compound which is acquired with aforementioned (1) with 4 N hydrochloric acid-dioxane .

【0229】

(4)

compound which is acquired with aforementioned (3) (acetate ) to methylene chloride - pyridine 5ml solution of 0.5 g, room temperature 4 hours it agitates including chloride cyclopropane carbonyl 0.25ml .

In reaction mixture it extracts with chloroform including dilute aqueous hydrochloric acid .

extracted liquid after drying, solvent vacuum distillation is done with anhydrous sodium sulfate .

residue is refined with silica gel chromatography (solvent : [kurorohorumuemetanooru ] = 50: 1) and crystalline substance is obtained.

trans - 4 - { (5 - cyclopropyl carbonyl aminomethyl - 2\*isoindolinyl ) carbonyl } cyclohexylamine (Table 8 Reference Example 13- 31 ) is obtained this compound , under hydrogen atmosphere , bytreating with palladium-carbon .

【0230】

In addition, compound of Table 8 Reference Example 13- 32~13- 33 is obtained to similar.

【0231】

Reference Example 13- 34

(1)

N-benzyloxycarbonyl - trans - 4 - { (5 - formyl - 2 - isoindolinyl ) carbonyl } cyclohexylamine (compound which is acquired with (1) of Reference Example 13- 25 ) in solution of formic acid 3ml of 0.3 g, 3 hours heating and refluxing itdoes including hydroxylamine acetate 0.08 g and sodium formate 0.09 g.

In reaction mixture it extracts with ethylacetate including

する。

抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。

残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(溶媒: クロロホルム-酢酸エチル=50:1)で精製し得られる化合物をヨウ化トリメチルシランで処理することにより、trans-4-((5-シアノ-2-イソインドリニル)カルボニル)シクロヘキシルアミン・ヨウ化水素酸塩(表8 参考例13-34)を得る。

[0232]

参考例 13-35~13-46

(1)

N-ベンジルオキシカルボニル-trans-4-((6-ニトロ-1-インドリニル)カルボニル)シクロヘキシルアミン(参考例13-1と同様の方法で得られる脱保護前の化合物)6.08gの含水エタノール(エタノール120ml + 水1.2ml)懸濁液へ塩化第1スズ17.33gを加え、アルゴン雰囲気下で4.5時間加熱還流する。

反応液に10%水酸化ナトリウム水溶液を加えpH 9-10とし、クロロホルム300mlで希釈、硫酸マグネシウムで乾燥後、不溶物を濾別する。

濾液を減圧濃縮して得られる残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒: クロロホルム-酢酸エチル(2:1))で精製することにより、N-ベンジルオキシカルボニル-trans-4-((6-アミノ-1-インドリニル)カルボニル)シクロヘキシルアミン4.72gを得る。

[0233]

(2)

前記(1)で得られる化合物396mgの塩化メチレン10ml溶液に室温でピリジン0.12mlと無水酢酸0.104mlを加え、5時間撹拌する。

反応液に5%塩酸を加え、クロロホルムで抽出する。

抽出層を水、飽和重曹水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。

残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒: クロロホルム-酢酸エチル(1:1))

water.

extracted liquid after drying, solvent vacuum distillation is done with anhydrous sodium sulfate.

residue is refined with NH silica gel chromatography (solvent: [kurorohorumuu] ethylacetate=50:1) and trans-4-((5-cyano-2-isoindoliny) carbonyl) cyclohexylamine \*hydroiodide (Table 8 Reference Example 13-34) is obtained by treating compound which is acquired with iodide trimethyl silane.

[0232]

Reference Example 13-35~13-46

(1)

N-benzoyloxycarbonyl-trans-4-((6-nitro-1-indoliny) carbonyl) cyclohexylamine (compound before deprotection which is acquired with method which issimilar to Reference Example 13-1) including stannous chloride 17.33 g to water containing ethanol (ethanol 120ml + water 1.2 ml) suspension of 6.08 g, 4.5 hours heating and refluxing it does under argon atmosphere.

It makes pH 9-10 in reaction mixture including 10% sodium hydroxide water solution, dilutes with the chloroform 300ml, after drying, filters insoluble matter with magnesium sulfate.

N-benzoyloxycarbonyl-trans-4-((6-amino-1-indoliny) carbonyl) cyclohexylamine 4.72 g is obtained by refining with solvent: chloroform-ethylacetate (2:1). vacuum concentration doing filtrate, residue which is acquired, silica gel column chromatography

[0233]

(2)

In methylene chloride 10ml solution of compound 396mg which is acquired with aforementioned (1) 5 hours it agitates with room temperature including pyridine 0.12ml and acetic anhydride 0.104ml.

In reaction mixture it extracts with chloroform including 5% hydrochloric acid.

extracted layer with water and sodium bicarbonate-saturated water after drying, solvent the vacuum distillation is done with sequential washing and anhydrous sodium sulfate.

It refines with solvent: chloroform-ethylacetate (1:1).

で精製する。

この化合物を、パラジウム炭素で処理して脱保護することにより、trans-4-[(6-アセチルアミノ-1-インドリニル)カルボニル]シクロヘキシルアミン(表8参考例13-35)を得る。

また、同様に、表8 参考例13-36 ~ 13-37 の化合物を得る。

【0234】

(3)

前記(1)で得られる化合物400mgのピリジン10ml溶液に室温でメタンスルホニルクロリド0.085mlを加え、5時間撹拌する。

反応液を減圧濃縮した残渣をクロロホルムに溶解し、5%塩酸、水、飽和重曹水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。

残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:クロロホルム-酢酸エチル(2:1))で精製する。

この化合物を、パラジウム炭素で処理して脱保護することにより、trans-4-[(6-メチルスルホニルアミノ-1-インドリニル)カルボニル]シクロヘキシルアミン(表8参考例13-38)を得る。

【0235】

(4)

前記(1)で得られる化合物 403mg、N、N-ジメチルグリシン塩酸塩169mg、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド塩酸塩243mg、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール173mg、及びトリエチルアミン0.181mlのN、N-ジメチルホルムアミド15ml溶液を室温で5時間撹拌する。

反応液を減圧濃縮した残渣を酢酸エチルに溶解し、飽和重曹水、水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。

残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:クロロホルム-メタノール(50:1))で精製する。

residue, silica gel column chromatography

Treating this compound, with palladium-carbon, you obtain trans-4-[(6-acetylamino-1-indolinyl) carbonyl] cyclohexylamine (Table 8 Reference Example 13-35) by deprotection doing.

In addition, compound of Table 8 Reference Example 13-36~13-37 is obtained to similar.

【0234】

(3)

In pyridine 10ml solution of compound 400mg which is acquired with aforementioned (1) 5 hours it agitates with room temperature including methane sulfonyl chloride 0.085ml.

residue which reaction mixture vacuum concentration is done is melted in chloroform, 5%hydrochloric acid, water, with sodium bicarbonate-saturated water after drying, solvent vacuum distillation is done with sequential washing and anhydrous sodium sulfate.

It refines with solvent: chloroform - ethylacetate (2: 1). residue, silica gel column chromatography

Treating this compound, with palladium-carbon, you obtain trans-4-[(6-methyl sulfonyl amino-1-indolinyl) carbonyl] cyclohexylamine (Table 8 Reference Example 13-38) by deprotection doing.

【0235】

(4)

compound 403mg, N and N-di methyl glycine acetate 169mg, 1-ethyl-3- which are acquired with aforementioned (1) (3-di methylamino propyl) N,N-dimethylformamide 15ml solution of -carbodiimide acetate 243mg, 1-hydroxybenzotriazole 173mg, and triethylamine 0.181ml 5 hours is agitated with the room temperature.

residue which reaction mixture vacuum concentration is done is melted in ethylacetate, sodium bicarbonate-saturated water, water, with saturated saline after drying, solvent vacuum distillation is done with sequential washing and anhydrous sodium sulfate.

It refines with solvent: chloroform - methanol (50: 1). residue, silica gel column chromatography

この化合物を、パラジウム炭素で処理して脱保護することにより、trans-4-{{6-(ジメチルアミノ)メチルカルボニル-1-インドリニル}カルボニル}シクロヘキシルアミン(表8 参考例13-39)を得る。

## 【0236】

(5)

前記(1)で得られる化合物402mgのアセトニトリル10ml懸濁液に37%ホルマリン水溶液0.8mlとトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム635mgを室温に加え、1.5時間撹拌する。

反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出する。

抽出層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。

残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:クロロホルム-酢酸エチル(2:1))で精製する。

この化合物を、パラジウム炭素で処理して脱保護することにより、trans-4-{{6-(ジメチルアミノ-1-インドリニル)カルボニル}シクロヘキシルアミン(表8 参考例13-40)を得る。

## 【0237】

(6)

N-ベンジルオキシカルボニル-trans-4-{{5-ニトロ-1-インドリニル}カルボニル}シクロヘキシルアミン(参考例13-1と同様の方法で得られる化合物)を出発原料として用いる他は、前記(1)~(5)と同様にして、表8

参考例13-41~13-46の化合物を得る。

## 【0238】

参考例13-47~13-52 N-ベンジルオキシカルボニル-trans-4-{{5-ヒドロキシ-1-インドリニル}カルボニル}シクロヘキシルアミン(参考例13-1と同様の方法で得られる化合物)40.0mgのN,N-ジメチルホルムアミド5ml溶液に炭酸カリウム451mg及び2-(ジメチルアミノ)エチルクロリド塩酸塩238mgを加え、50℃で19時間撹拌する。

Treating this compound, with palladium-carbon, you obtain trans-4-{{6-(dimethylamino)methyl carbonyl-1-indolyl} carbonyl} cyclohexylamine (Table 8 Reference Example 13-39) by deprotection doing.

## 【0236】

(5)

It adds 37% formalin aqueous solution 0.8ml and triacetoxysodium borohydride 635mg to acetonitrile 10ml suspension of compound 402mg which is acquired with aforementioned (1) with room temperature, 1.5 hours agitates.

It dilutes reaction mixture with water, extracts with ethylacetate.

extracted layer with water and saturated saline after drying, solvent the vacuum distillation is done with sequential washing and anhydrous sodium sulfate.

It refines with solvent: chloroform-ethylacetate (2:1) residue, silica gel column chromatography

Treating this compound, with palladium-carbon, you obtain trans-4-{{6-di methylamino-1-indolyl} carbonyl} cyclohexylamine (Table 8 Reference Example 13-40) by deprotection doing.

## 【0237】

(6)

Besides it uses N-benzyloxycarbonyl-trans-4-{{5-nitro-1-indolyl} carbonyl} cyclohexylamine (compound which is acquired with method which is similar to the Reference Example 13-1) as starting material, description above (1)-(5) with to similar, Table 8

compound of Reference Example 13-41~13-46 is obtained.

## 【0238】

Reference Example 13-47~13-52 N-benzyloxycarbonyl-trans-4-{{5-hydroxy-1-indolyl} carbonyl} cyclohexylamine (compound which is acquired with method which is similar to the Reference Example 13-1) 50 \* with 19 hours it agitates in the N,N-dimethylformamide 5ml solution of 400 mg potassium carbonate 451mg and 2-including (dimethylamino) ethyl chloride acetate 238mg.

反応液を減圧濃縮した残渣のクロロホルム溶液を、水洗、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。

残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィ- (溶媒: クロロホルム - メタノール (30 : 1)) で精製する。

#### 【0239】

この化合物を、メタノール 10 ml - テトラヒドロフラン 10 ml 懸濁液に、10% パラジウム炭素触媒 100 mg 及びギ酸アンモニウム 920 mg を加え 17 時間加熱還流する。

不溶物を濾別し、濾液を減圧濃縮することにより、trans - 4 - { (5 - (2 - ジメチルアミノエチル) オキシ - 1 - インドリニル) カルボニル } シクロヘキシルアミン (表 8 参考例 13 - 47) 281 mg を得る。

#### 【0240】

また、前記と同様にして、表 8 参考例 13 - 48 ~ 13 - 52 の化合物を得る。

#### 【0241】

参考例 14 - 1 ~ 14 - 16 cis - 4 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) シクロヘキサンカルボン酸 400 mg、4 - ヒドロキシピペリジン 216 mg、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール 244 mg、O - ベンゾトリアゾール - 1 - イル - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート 686 mg、N - メチルモルホリン 398  $\mu$ l、および N, N - ジメチルホルムアミド 11 ml の混合物を室温で 14 時間撹拌する。

反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出する。

抽出液を 10% クエン酸水溶液、水および飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。

得られる残渣をジオキサン 5 ml に溶解し、4 N 塩酸 - ジオキサン 6 ml を加えて室温で 12 時間撹拌する。

反応液を濃縮し、残渣にメタノールを加えて減圧濃縮する。

次いで残渣にエーテルを加えて減圧濃縮することにより、cis - 4 - (4 - ヒドロキシピペリジノカルボニル) シクロヘキシルアミン

chloroform solution of residue which reaction mixture vacuum concentration is done, after drying, solvent vacuum distillation is done with water wash, anhydrous sodium sulfate.

It refines with solvent : chloroform - methanol (30: 1). residue, silica gel column chromatography

#### 【0239】

this compound, in methanol 10ml - tetrahydrofuran 10ml suspension, 17 hour heating and refluxing is done including 10% palladium-carbon catalyst 100mg and ammonium formate 920mg.

insoluble matter is filtered, trans - 4 - { (5 - (2 - di methylamino ethyl) oxy - 1 - indolyl) carbonyl } cyclohexylamine (Table 8 Reference Example 13- 47) 281 mg are obtained by vacuum concentration doing filtrate.

#### 【0240】

In addition, compound of Table 8 Reference Example 13- 48~13- 52 is obtained to similar to description above.

#### 【0241】

Reference Example 14- 1~14- 16 cis - 4 - (t - butoxy carbonyl amino) cyclohexanecarboxylic acid 400mg, 4- hydroxy piperidine 216mg, 1- hydroxybenzotriazole 244mg, o-benzotriazole - 1-yl - n, N, N', N' - tetramethyl uronium hexafluorophosphate 686mg, n-methylmorpholine 398  $\mu$ l, and mixture of N,N-dimethylformamide 11ml 14 hours are agitated with room temperature.

In reaction mixture it extracts with ethylacetate including water.

extracted liquid is washed with 10% citric acid aqueous solution, water and saturated saline, after drying, solvent vacuum distillation is done with anhydrous sodium sulfate.

It melts residue which is acquired in dioxane 5ml, 12 hours it agitates with room temperature including 4 N hydrochloric acid-dioxane 6ml.

It concentrates reaction mixture, vacuum concentration it does in residue including methanol.

Next CIS - 4 - (4 - hydroxy piperidinocarbonyl) cyclohexylamine \*acetate (Table 8 Reference Example 14- 1) is obtained in residue by vacuum concentration doing

ン・塩酸塩(表8 参考例14-1)を得る。

【0242】

また、対応原料化合物を用い、前記と同様に処理して、表8 参考例14-2~14-16の化合物を得る。

(但し、フリー体化合物は、塩酸塩化合物の水溶液を炭酸カリウムで飽和し、クロロホルムで抽出した後、抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去することにより得る。)

参考例 15-1 N-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン(1.0 g)のジメチルホルムアミド(7 ml)溶液に、炭酸カリウム(742 mg)、更にヨウ化ブチル(1.09 g)を加えて、室温で15時間攪拌して反応させることにより、N-tert-ブトキシカルボニル-N-ブチルピペラジンを得る。

これを塩酸で酸処理することにより、N-ブチルピペラジン・2塩酸塩を得る。

【0243】

また、同様にして、N-イソプロピルピペラジン・2塩酸塩を得る。

【0244】

参考例 15-24-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリドン(1.0 g)のメチレンクロライド(10 ml)溶液にジメチルアミン塩酸塩(430 mg)を加え、更に氷冷下、トリエチルアミン(0.84 ml)とトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(1.17 g)を加え、室温で3時間攪拌して反応させることにより、N-tert-ブトキシカルボニル-4-ジメチルアミノピペリジンを得る。

これを塩酸で酸処理することにより、4-(ジメチルアミノ)ピペリジン・2塩酸塩を得る。

【0245】

参考例 15-3 N-ホルミルピペラジン(5.08 g)とシクロヘキサンカルボキシルデヒド(7.50 g)の塩化メチレン(50 ml)溶液に、氷冷下トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(10.51 g)を加え、室温で18時間攪拌して反応させることにより、1-ホルミル-4-シクロヘキシルメチルピペラジンを得、これを塩酸で酸処理することにより、1-(シクロヘキシルメチル)ピペラジン・塩酸塩を得る。

including ether.

[0242]

In addition, treating in same way as description above making use of corresponding raw material compound, you obtain compound of Table 8 Reference Example 14-2~14-16.

(However, aqueous solution of acetate compound saturated to do free compound compound, with the potassium carbonate, after extracting with chloroform, it dries extracted liquid with the anhydrous sodium sulfate, by vacuum distillation doing solvent it obtains.)

In dimethylformamide (7 ml) solution of Reference Example 15-1 N-(t-butoxy carbonyl) piperazine (1.0 G), 15 hours agitating with room temperature potassium carbonate (742 mg), furthermore including butyl iodide (1.09 G), you obtain N-t-butoxy carbonyl-N-butyl piperazine by reacting.

N-butyl piperazine \*dihydrochloride is obtained this by acid treatment doing with hydrochloric acid.

[0243]

In addition, N-isopropyl piperazine \*dihydrochloride is obtained to similar.

[0244]

To methylene chloride (10 ml) solution of Reference Example 15-24-(t-butoxy carbonyl) piperidone (1.0 G) 3 hours agitating with room temperature including dimethyl amine acetate (430 mg), furthermore under ice cooling, triethylamine (0.84 ml) with including triacetoxysodium borohydride (1.17 G), you obtain N-t-butoxy carbonyl-4-di methylamino piperidine by reacting.

4-(dimethylamino) piperidine \*dihydrochloride is obtained this by acid treatment doing with hydrochloric acid.

[0245]

Reference Example 15-3 N-formyl piperazine (5.08 G) with in methylene chloride (50 ml) solution of cyclohexane carboxy aldehyde (7.50 G), 18 hours agitating with room temperature including under ice cooling triacetoxysodium borohydride (10.51 G), you obtain 1-formyl-4-cyclohexyl methyl piperazine by reacting, 1-you obtain (cyclohexyl methyl) piperazine \*acetate this by acid treatment doing with hydrochloric acid.

## 【0246】

参考例 15-41-tert-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシピペリジン(0.900 g)、2-クロロピリミジン(0.666 g)のテトラヒドロフラン(4.5 ml)溶液に60%水素化ナトリウム(0.232 g)を徐々に加え、2時間後、ジメチルスルホキシド(1.0 ml)を加え室温で1日攪拌して反応させることにより、1-tert-ブトキシカルボニル-4-(2-ピリミジニルオキシ)ピペリジンを得る。

この化合物を塩酸で酸処理することにより、4-(2-ピリミジニルオキシ)ピペリジン・塩酸塩を得る。

また、同様にして、以下の化合物を得る。

4-(5-シアノ-2-ピリジリルオキシ)ピペリジン・塩酸塩 4-(5-ブロモ-2-ピリミジニルオキシ)ピペリジン・塩酸塩 4-(p-ニトロフェノキシ)ピペリジン・塩酸塩 参考例 15-5N-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-カルボン酸(700 mg)、モルホリン(319 µL)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド(702 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(495 mg)、およびN,N-ジメチルホルムアミド(9 ml)の混合物を室温で16時間攪拌して反応させることにより得られる化合物を、塩酸で酸処理して、4-(モルホリノカルボニル)ピペリジン・塩酸塩を得る。

## 【0247】

また、前記と同様にして、以下の化合物を得る。

4-(ジエチルアミノカルボニル)ピペリジン・塩酸塩 4-(N-メチル-N-ベンジルアミノカルボニル)ピペリジン・塩酸塩 4-(p-クロロフェニルアミノカルボニル)ピペリジン・塩酸塩 参考例 15-64-アミノ-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン(700 mg)、安息香酸(512 mg)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド(804 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(567 mg)、およびN,N-ジメチルホルムアミド(10 ml)の混合物を室温で16時間攪拌して反応させることにより得られる化合物を、塩酸で酸処理して、4-(ベンゾイルアミノ)ピペリジン・塩酸塩を得る。

## 【0246】

Reference Example 15-41-t-butoxy carbonyl-4-hydroxy piperidine (0.900 G), 2-chloro pyrimidine it adds 60% sodium hydride (0.232 G) to tetrahydrofuran (4.5 ml) solution of (0.666 G) gradually, 1 day agitating with room temperature 2 hours later, including dimethyl sulfoxide (1.0 ml), 1-t-butoxy carbonyl-4- it obtains (2-pyrimidinyl oxy) piperidine by reacting.

4-(2-pyrimidinyl oxy) piperidine \*acetate is obtained this compound by acid treatment doing with the hydrochloric acid.

In addition, compound below is obtained to similar.

4-(5-cyano-2-pyridyl oxy) piperidine \*acetate 4-(5-bromo-2-pyrimidinyl oxy) piperidine \*acetate 4-(p-nitro phenoxy) piperidine \*acetate Reference Example 15-5N-(t-butoxy carbonyl) piperidine-4-carboxylic acid (700 mg), morpholine (319; µl), 1-ethyl-3-(3-di methylamino propyl)-carbodiimide (702 mg), 1-hydroxybenzotriazole (495 mg), and 16 hours agitating mixture of N,N-dimethylformamide (9 ml) with room temperature, acid treatment doing compound which is acquired by reacting, with hydrochloric acid, 4- you obtain (morpholino carbonyl) piperidine \*acetate.

## 【0247】

In addition, compound below is obtained to similar to description above.

4-(diethyl amino carbonyl) piperidine \*acetate 4-(N-methyl-N-benzylamino carbonyl) piperidine \*acetate 4-(p-chloro phenylamino carbonyl) piperidine \*acetate Reference Example 15-64-amino-1-(t-butoxy carbonyl) piperidine (700 mg), benzoic acid (512 mg), 1-ethyl-3-(3-di methylamino propyl)-carbodiimide (804 mg), 1-hydroxybenzotriazole (567 mg), and 16 hours agitating mixture of N,N-dimethylformamide (10 ml) with room temperature, acid treatment doing compound which is acquired by reacting, with hydrochloric acid, 4- you obtain (benzoyl amino) piperidine \*acetate.

また、前記と同様にして、以下の化合物を得る。

4 - (2 - ピリジルカルボニルアミノ)ピペリジン・塩酸塩 4 - (シクロヘキシルカルボニルアミノ)ピペリジン・塩酸塩 参考例 15 - 7 N - (tert - ブトキシカルボニル)ピペラジン (700 mg)、N - メチル - N - フェニルカルバモイルクロリド (700 mg)、及び トリエチルアミン (1.05 mL) のアセトニトリル (7 mL) 溶液を室温で 15 時間攪拌して反応させることにより得られる化合物を、塩酸で酸処理して、1 - (N - メチル - N - フェニルアミノカルボニル)ピペラジン・塩酸塩を得る。

【0248】

参考例 15 - 8 N - ホルミルピペラジン (5.08 g) と トリエチルアミン (6.85 mL) の塩化メチレン (50 mL) 溶液に、氷冷下メタンスルホニルクロリド (3.65 mL) を加え、室温で 18 時間攪拌して反応させることにより、1 - ホルミル - 4 - メタンスルホニルピペラジンを得る。

この化合物を、塩酸で酸処理して、1 - メタンスルホニルピペラジン・塩酸塩を得る。

また、対応原料化合物を用い、同様にして、1 - (フェニルスルホニル)ピペラジン・塩酸塩を得る。

【0249】

参考例 15 - 92 - tert - ブトキシカルボニル - 5 - (ヒドロキシメチル)イソインドリン 0.99 g のテトラヒドロフラン 10 mL 溶液に氷冷下、トリエチルアミン 0.84 mL、塩化メタンスルホニル 0.37 mL を加え、氷冷下 1 時間攪拌する。

反応混合物に水を加え、酢酸エチルにて抽出する。

抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。

残渣にエタノール 20 mL、ジイソプロピルエチルアミン 1.02 mL を加え、30 分間加熱還流する。

反応液を減圧濃縮し、残渣に酢酸エチル、5% 塩酸水を加えて抽出する。

抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。

In addition, compound below is obtained to similar to description above.

4 - (2 - pyridyl carbonyl amino) piperidine \*acetate 4 - (cyclohexyl carbonyl amino) piperidine \*acetate Reference Example 15- 7 N - (t - butoxy carbonyl) piperazine (700 mg), N-methyl- N-phenyl carbamoyl chloride (700 mg), and 15 hours agitating acetonitrile (7 ml) solution of triethylamine (1.05 ml) with the room temperature, acid treatment doing compound which is acquired by reacting, with hydrochloric acid, 1 - you obtain (N-methyl- N-phenylamino carbonyl) piperazine \*acetate.

【0248】

Reference Example 15- 8 N-formyl piperazine (5.08 G) with in methylene chloride (50 ml) solution of triethylamine (6.85 ml), 18 hours agitating with room temperature including under ice cooling methane sulfonyl chloride (3.65 ml), you obtain 1-formyl - 4 - methane sulfonyl piperazine by reacting.

acid treatment doing this compound, with hydrochloric acid, you obtain 1 - methane sulfonyl piperazine \*acetate.

In addition, 1 - (phenyl sulfonyl) piperazine \*acetate is obtained making use of corresponding raw material compound, to similar.

【0249】

under ice cooling 1 hour it agitates to tetrahydrofuran 10ml solution of Reference Example 15- 92- t - butoxy carbonyl - 5- (hydroxymethyl) isoindoline 0.99 g including under ice cooling, triethylamine 0.84ml, chloride methane sulfonyl 0.37ml.

In reaction mixture it extracts with ethylacetate including water.

extracted liquid after drying, solvent vacuum distillation is done with anhydrous sodium sulfate.

30 min heating and refluxing it makes residue including ethanol 20ml, diisopropyl ethylamine 1.02ml.

vacuum concentration it does reaction mixture, it extracts in residue including the ethylacetate, 5% hydrochloric acid.

extracted liquid after drying, solvent vacuum distillation is done with anhydrous sodium sulfate.

残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶媒:ヘキサノール酢酸エチル=4:1)で精製し油状物を得る。

それをジオキサン 5 ml に溶解し、4 N 塩酸 - ジオキサン 8 ml を加えて室温にて攪拌する。

エーテル 20 ml を加えて析出した沈殿を濾取し、エーテル洗浄することにより、5 - (エトキシメチル)イソインドリン・塩酸塩を得る。

#### [0250]

また、前記と同様にして、以下の化合物を得る。

5 - (メトキシメチル)イソインドリン・塩酸塩 5 - (イソプロピルオキシメチル)イソインドリン・塩酸塩 参考例 15 - 105 - アミノ - 2 - tert - ブトキシカルボニルイソインドリン 0.72 g の塩化メチレン 8 ml 溶液にトリエチルアミン 0.85 ml、クロロ炭酸メチル 0.35 ml を加え室温 5 時間攪拌する。

反応混合物に水を加え、酢酸エチルにて抽出する。

抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。

残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶媒:クロロホルム - 酢酸エチル=2:1)で精製し油状物を得る。

それをジオキサン 5 ml に溶解し、4 N 塩酸 - ジオキサン 8 ml を加えて室温にて攪拌する。

エーテル 20 ml を加えて析出した沈殿を濾取し、エーテル洗浄して、5 - (メトキシカルボニルアミノ)イソインドリン・塩酸塩を得る。

#### [0251]

また、前記と同様にして、以下の化合物を得る。

5 - (アセチルアミノ)イソインドリン・塩酸塩 参考例 15 - 112 - tert - ブトキシカルボニル - 5 - アミノイソインドリン (WO 00 / 23428 と同様にして得られる化合物) とジメチルグリシンを原料として用い、参考例 11 - 1 と同様にして反応させることにより、5 - (ジメチルアミノ)メチル

residue is refined with silica gel chromatography (solvent : [hekisann] ethylacetate =4:1) and oil is obtained.

It melts that in dioxane 5ml, it agitates with room temperature including 4N hydrochloric acid-dioxane 8ml.

Precipitation which was precipitated including ether 20ml is filtered, 5 - (ethoxymethyl) isoindoline \*acetate is obtained ether by washing.

#### [0250]

In addition, compound below is obtained to similar to description above.

5 - room temperature 5 hours it agitates to methylene chloride 8ml solution of (methoxymethyl) isoindoline \*acetate 5 - (isopropyl oxy methyl) isoindoline \*acetate Reference Example 15- 105- amino - 2 - t - butoxy carbonyl isoindoline 0.72 g including triethylamine 0.85ml, chloro methyl carbonate 0.35ml.

In reaction mixture it extracts with ethylacetate including water.

extracted liquid after drying, solvent vacuum distillation is done with anhydrous sodium sulfate.

residue is refined with silica gel chromatography (solvent : chloroform - ethylacetate =2:1) and oil is obtained.

It melts that in dioxane 5ml, it agitates with room temperature including 4N hydrochloric acid-dioxane 8ml.

It filters precipitation which was precipitated including the ether 20ml ether washes, 5 - obtains (methoxycarbonylamino) isoindoline \*acetate.

#### [0251]

In addition, compound below is obtained to similar to description above.

5 - (acetylamino) isoindoline \*acetate Reference Example 15- 112- t - butoxy carbonyl - 5- amino isoindoline (compound which is acquired in same way as WO 00/23428) with it uses dimethyl glycine as starting material, 5 - it obtains (dimethylamino methyl carbonyl amino) isoindoline to similar to Reference Example 11- 1 reacting by.

ルボニルアミノ)イソインドリンを得る。

【0252】

以下の表 1 a ~ 表 1 d、表 2 ~ 表 8 には、上記製造例および参考例の化合物の化学構造式および物性値などを示す。

(表中、[Me]はメチル基を表す。ま、表中、MS・APCI (m/z)は、質量分析値(大気圧化学イオン化マススペクトル)を表す。

)

また、以下の表 9 には、上記実験例の結果を示す。

【0253】

【表 1】

[0252]

Above-mentioned Production Example and chemical structure formula and property value etc of compound of Reference Example are shown in Table 1 a below - Table 1 d and Table 2 ~ Table 8 .

in the table , [Me] displays methyl group . \* in the table , MS \*APCI (M/Z) displays mass analysis value (atmospheric pressure chemistry ionization mass spectrum ).

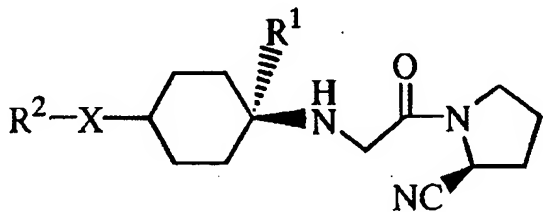
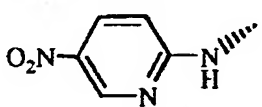
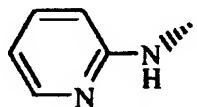
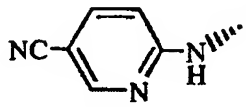
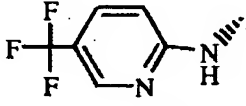
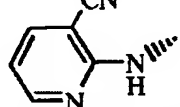
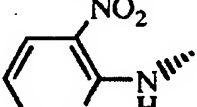
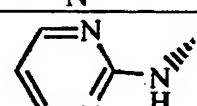
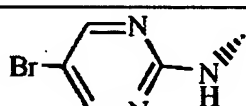
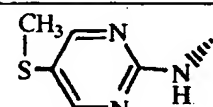
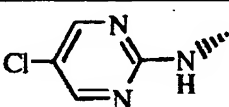
)

In addition, result of above-mentioned Working Example is shown in Table 9 below.

[0253]

[Table 1]

表 1a (その1)

				
製造例 番号	R <sup>2</sup> -X-	R <sup>1</sup>	塩	物性値など
1a-1		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 373 [M+H] <sup>+</sup>
1a-2		H	2HCl	褐色粉末 MS・APCI(m/z): 328 [M+H] <sup>+</sup>
1a-3		H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 353 [M+H] <sup>+</sup>
1a-4		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 396 [M+H] <sup>+</sup>
1a-5		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 353 [M+H] <sup>+</sup>
1a-6		H	2HCl	黄色粉末 MS・APCI(m/z): 373 [M+H] <sup>+</sup>
1a-7		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 329 [M+H] <sup>+</sup>
1a-8		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 407, 409 [M+H] <sup>+</sup>
1a-9		H	2HCl	淡黄色粉末 MS・APCI(m/z): 375 [M+H] <sup>+</sup>
1a-10		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 363 [M+H] <sup>+</sup>

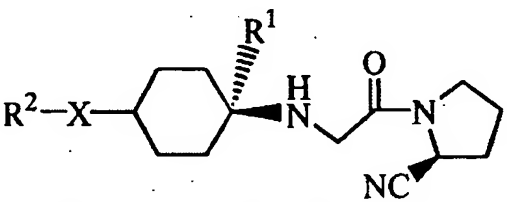
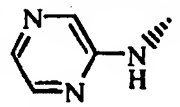
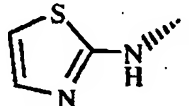
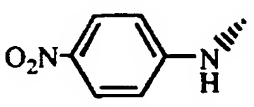
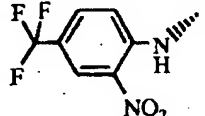
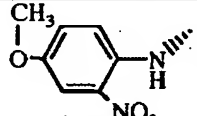
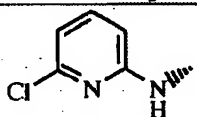
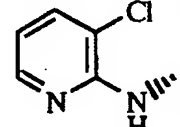
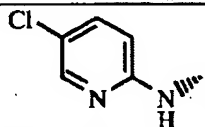
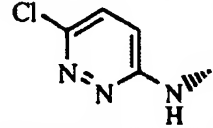
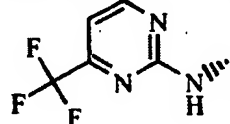
【0254】

[0254]

【表 2】

[Table 2]

表 1a (その2)

				
製造例 番号	R <sup>2</sup> -X-	R <sup>1</sup>	塩	物性値など
1a-11		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 329 [M+H] <sup>+</sup>
1a-12		H	HCl	淡褐色粉末 MS・APCI(m/z): 334 [M+H] <sup>+</sup>
1a-13		H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 372 [M+H] <sup>+</sup>
1a-14		H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 440 [M+H] <sup>+</sup>
1a-15		H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 402 [M+H] <sup>+</sup>
1a-16		H	2HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 364, 362 [M+H] <sup>+</sup>
1a-17		H	2HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 364, 362 [M+H] <sup>+</sup>
1a-18		H	2HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 364, 362 [M+H] <sup>+</sup>
1a-19		H	2HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 365, 363 [M+H] <sup>+</sup>
1a-20		H	2HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 397 [M+H] <sup>+</sup>

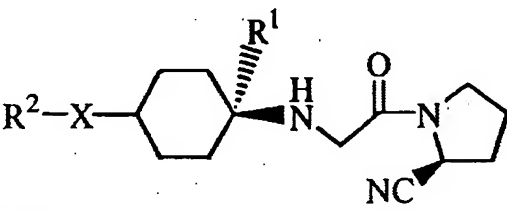
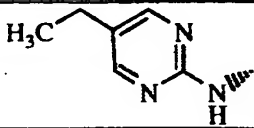
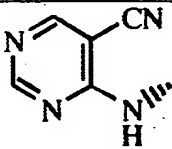
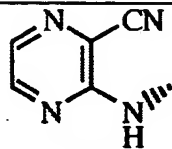
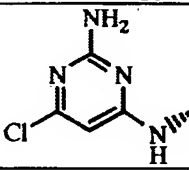
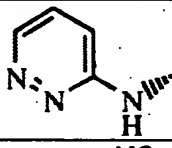
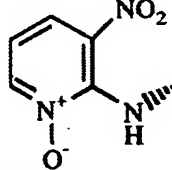
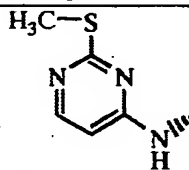
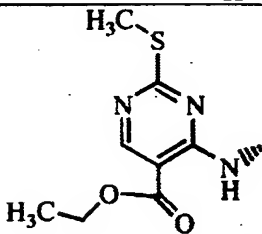
【0255】

[0255]

【表 3】

[Table 3]

表 1a (その3)

				
製造例 番号	R <sup>2</sup> -X-	R <sup>1</sup>	塩	物性値など
1a-21		H	2HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z) : 357 [M+H] <sup>+</sup>
1a-22		H	2HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z) : 354 [M+H] <sup>+</sup>
1a-23		H	2HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z) : 354 [M+H] <sup>+</sup>
1a-24		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z) : 378 [M+H] <sup>+</sup>
1a-25		H	2HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z) : 329 [M+H] <sup>+</sup>
1a-26		H	HCl	褐色粉末 MS・APCI(m/z) : 389 [M+H] <sup>+</sup>
1a-27		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z) : 375 [M+H] <sup>+</sup>
1a-28		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z) : 447 [M+H] <sup>+</sup>

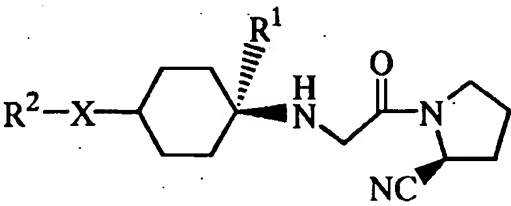
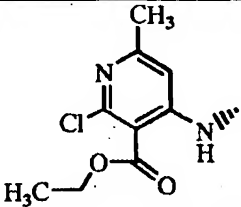
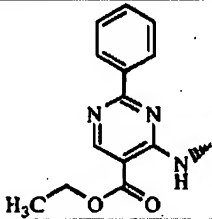
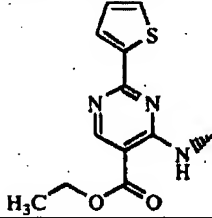
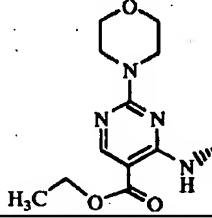
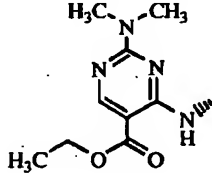
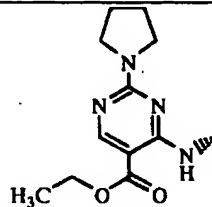
【0256】

[0256]

【表 4】

[Table 4]

表 1a (その4)

				
製造例 番号	R <sup>2</sup> -X-	R <sup>1</sup>	塩	物性値など
1a-29		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 448 [M+H] <sup>+</sup>
1a-30		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 477 [M+H] <sup>+</sup>
1a-31		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 483 [M+H] <sup>+</sup>
1a-32		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 486 [M+H] <sup>+</sup>
1a-33		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 444 [M+H] <sup>+</sup>
1a-34		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 470 [M+H] <sup>+</sup>

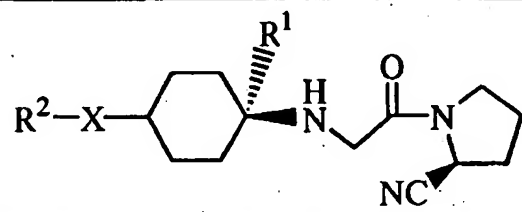
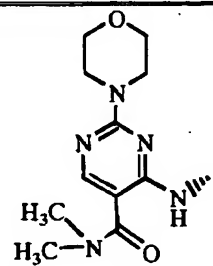
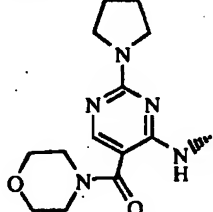
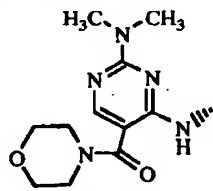
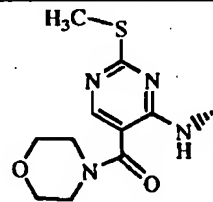
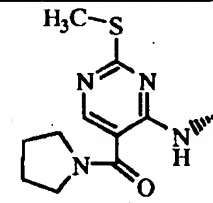
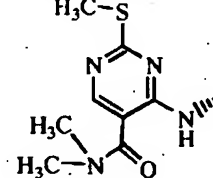
【0257】

[0257]

【表 5】

[Table 5]

表 1a (その5)

				
製造例 番号	R <sup>2</sup> -X-	R <sup>1</sup>	塩	物性値など
1a-35		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 485 [M+H] <sup>+</sup>
1a-36		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 511 [M+H] <sup>+</sup>
1a-37		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 485 [M+H] <sup>+</sup>
1a-38		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 488 [M+H] <sup>+</sup>
1a-39		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 472 [M+H] <sup>+</sup>
1a-40		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 446 [M+H] <sup>+</sup>

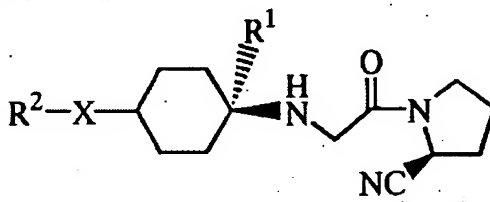
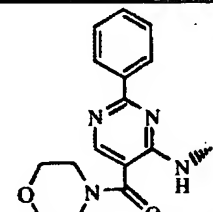
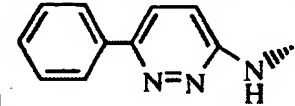
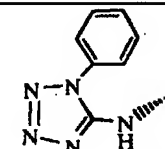
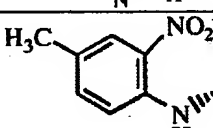
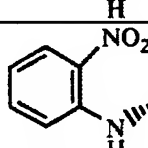
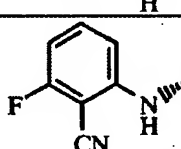
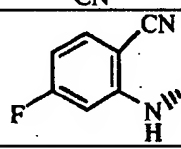
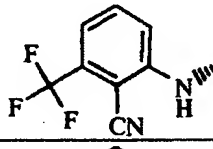
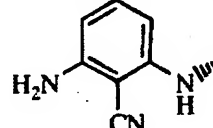
【0258】

[0258]

【表 6】

[Table 6]

表 1a (その6)

				
製造例 番号	R <sup>2</sup> -X-	R <sup>1</sup>	塩	物性値など
1a-41		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 518 [M+H] <sup>+</sup>
1a-42		H	2HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 405 [M+H] <sup>+</sup>
1a-43		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 395 [M+H] <sup>+</sup>
1a-44		H	2HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 386 [M+H] <sup>+</sup>
1a-45		H	2HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 372 [M+H] <sup>+</sup>
1a-46		H	2HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 370 [M+H] <sup>+</sup>
1a-47		H	2HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 370 [M+H] <sup>+</sup>
1a-48		H	2HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 420 [M+H] <sup>+</sup>
1a-49		H	3HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 367 [M+H] <sup>+</sup>

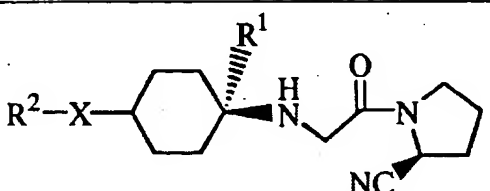
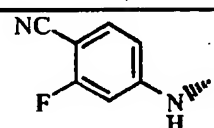
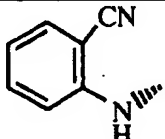
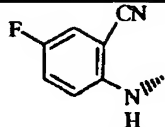
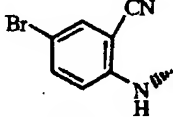
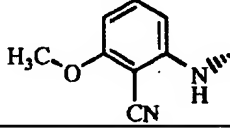
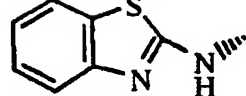
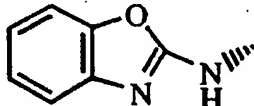
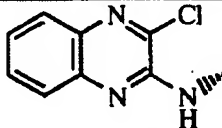
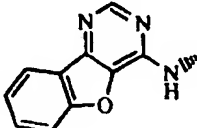
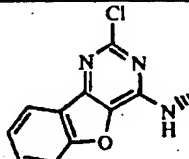
【0259】

[0259]

【表 7】

[Table 7]

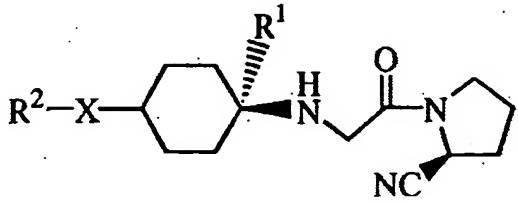
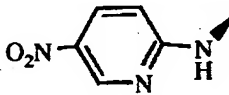
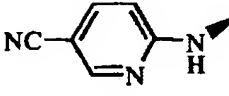
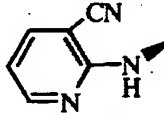
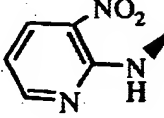
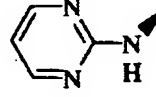
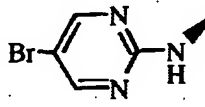
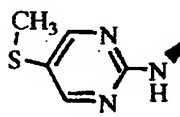
表 1a (その7)

				
製造例 番号	R <sup>2</sup> -X-	R <sup>1</sup>	塩	物性値など
1a-50		H	2HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 370 [M+H] <sup>+</sup>
1a-51		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 352 [M+H] <sup>+</sup>
1a-52		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 370 [M+H] <sup>+</sup>
1a-53		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 432, 430 [M+H] <sup>+</sup>
1a-54		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 382 [M+H] <sup>+</sup>
1a-55		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 384 [M+H] <sup>+</sup>
1a-56		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 368 [M+H] <sup>+</sup>
1a-57		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 413 [M+H] <sup>+</sup>
1a-58		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 419 [M+H] <sup>+</sup>
1a-59		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 453 [M+H] <sup>+</sup>

[0260]

[0260]

表 1a (その8)

				
製造例 番号	R <sup>2</sup> -X-	R <sup>1</sup>	塩	物性値など
1a-60		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z) : 373 [M+H] <sup>+</sup>
1a-61		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z) : 353 [M+H] <sup>+</sup>
1a-62		H	2HCl	淡褐色粉末 MS・APCI(m/z) : 353 [M+H] <sup>+</sup>
1a-63		H	2HCl	淡褐色粉末 MS・APCI(m/z) : 373 [M+H] <sup>+</sup>
1a-64		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z) : 329 [M+H] <sup>+</sup>
1a-65		H	2HCl	淡黄色粉末 MS・APCI(m/z) : 409 [M+H] <sup>+</sup>
1a-66		H	2HCl	淡黄色粉末 MS・APCI(m/z) : 375 [M+H] <sup>+</sup>

【表 8】

[Table 8]

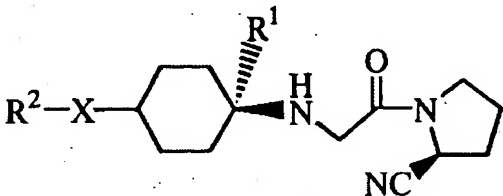
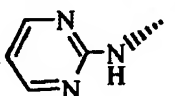
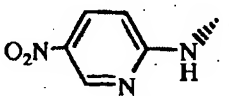
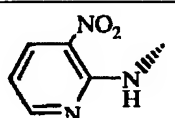
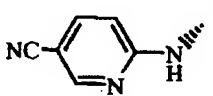
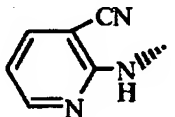
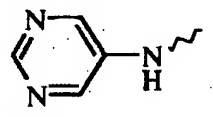
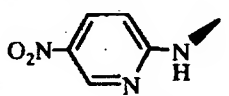
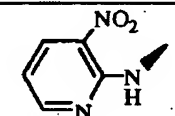
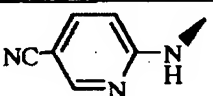
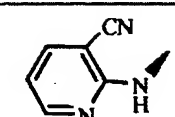
[0261]

[0261]

【表 9】

[Table 9]

表 1a (その9)

				
製造例 番号	R <sup>2</sup> -X-	R <sup>1</sup>	塩	物性値など
1a-67		Me	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 343 [M+H] <sup>+</sup>
1a-68		Me	2HCl	淡黄色粉末 MS・APCI(m/z): 387 [M+H] <sup>+</sup>
1a-69		Me	2HCl	黄色粉末 MS・APCI(m/z): 387 [M+H] <sup>+</sup>
1a-70		Me	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 367 [M+H] <sup>+</sup>
1a-71		Me	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 367 [M+H] <sup>+</sup>
1a-72		Me	2HCl	褐色粉末 MS・APCI(m/z): 343 [M+H] <sup>+</sup>
1a-73		Me	2HCl	淡黄色粉末 MS・APCI(m/z): 387 [M+H] <sup>+</sup>
1a-74		Me	2HCl	黄色粉末 MS・APCI(m/z): 387 [M+H] <sup>+</sup>
1a-75		Me	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 367 [M+H] <sup>+</sup>
1a-76		Me	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 367 [M+H] <sup>+</sup>

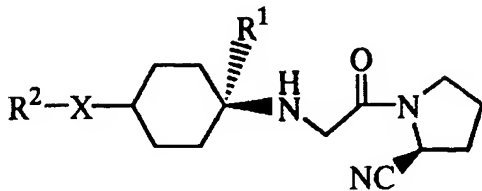
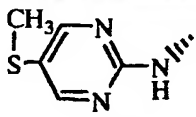
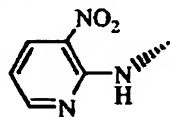
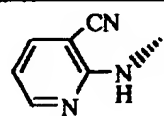
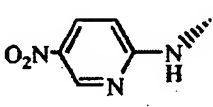
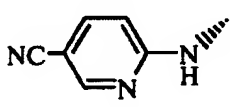
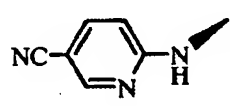
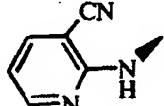
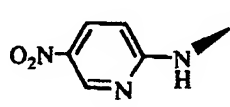
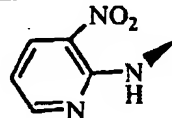
【0262】

[0262]

【表 10】

[Table 10]

表 1a (その10)

				
製造例 番号	R <sup>2</sup> -X-	R <sup>1</sup>	塩	物性値など
1a-77		CH <sub>2</sub> OH	2HCl	淡黄色粉末 MS・APCI(m/z): 405 [M+H] <sup>+</sup>
1a-78		CH <sub>2</sub> OH	2HCl	淡黄色粉末 MS・APCI(m/z): 403 [M+H] <sup>+</sup>
1a-79		CH <sub>2</sub> OH	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 383 [M+H] <sup>+</sup>
1a-80		CH <sub>2</sub> OH	2HCl	淡黄色粉末 MS・APCI(m/z): 403 [M+H] <sup>+</sup>
1a-81		CH <sub>2</sub> OH	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 383 [M+H] <sup>+</sup>
1a-82		CH <sub>2</sub> OH	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 383 [M+H] <sup>+</sup>
1a-83		CH <sub>2</sub> OH	2HCl	淡黄色粉末 MS・APCI(m/z): 383 [M+H] <sup>+</sup>
1a-84		CH <sub>2</sub> OH	2HCl	淡黄色粉末 MS・APCI(m/z): 403 [M+H] <sup>+</sup>
1a-85		CH <sub>2</sub> OH	2HCl	淡黄色粉末 MS・APCI(m/z): 403 [M+H] <sup>+</sup>

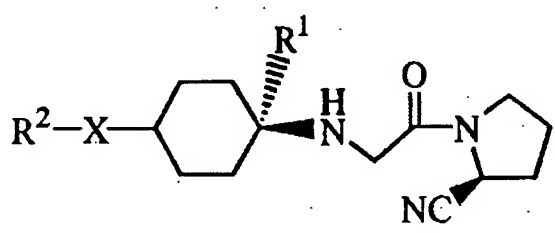
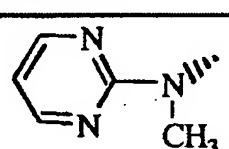
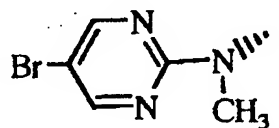
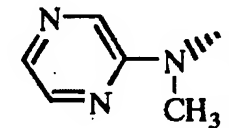
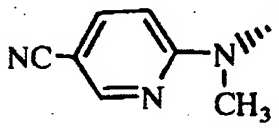
【0263】

[0263]

【表 11】

[Table 11]

表 1a (その11)

				
製造例 番号	R <sup>2</sup> -X-	R <sup>1</sup>	塩	物性値など
1a-86		H	2HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 343 [M+H] <sup>+</sup>
1a-87		H	2HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 421 [M+H] <sup>+</sup>
1a-88		H	2HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 343 [M+H] <sup>+</sup>
1a-89		H	2HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 367 [M+H] <sup>+</sup>

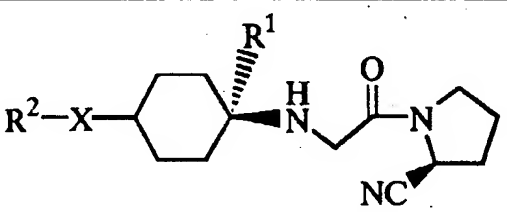
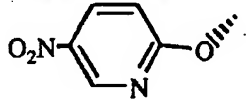
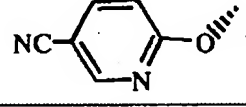
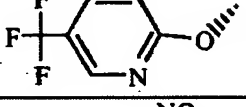
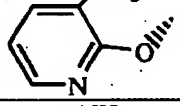
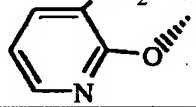
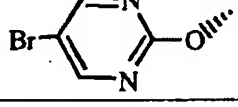
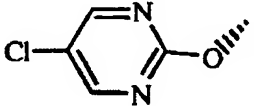
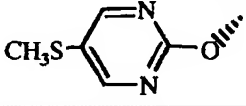
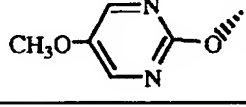
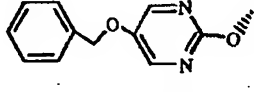
【0264】

[0264]

【表 12】

[Table 12]

表 1b (その1)

				
製造例 番号	R <sup>2</sup> -X-	R <sup>1</sup>	塩	物性値など
1b-1		H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 374 [M+H] <sup>+</sup>
1b-2		H	HCl	無色結晶 融点: 233°C付近から徐々に分解 MS・APCI(m/z): 354 [M+H] <sup>+</sup>
1b-3		H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 397 [M+H] <sup>+</sup>
1b-4		H	HCl	淡黄色粉末 MS・APCI(m/z): 374 [M+H] <sup>+</sup>
1b-5		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 344 [M+H] <sup>+</sup>
1b-6		H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 410 [M+H] <sup>+</sup>
1b-7		H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 364 [M+H] <sup>+</sup>
			フリー 体	無色結晶 融点: 129-130°C(分解)
1b-8		H	HCl	淡黄色粉末 MS・APCI(m/z): 376 [M+H] <sup>+</sup>
1b-9		H	HCl	無色 MS・APCI(m/z): 360 [M+H] <sup>+</sup>
1b-10		H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 436 [M+H] <sup>+</sup>

【0265】

[0265]

【表 13】

[Table 13]

表 1b (その2)

製造例 番号	R <sup>2</sup> -X-	R <sup>1</sup>	塩	物性値など
1b-11		H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 396 [M+H] <sup>+</sup>
1b-12		H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 330 [M+H] <sup>+</sup>
1b-13		H	HCl	淡黄色粉末 MS・APCI(m/z): 373 [M+H] <sup>+</sup>
1b-14		H	HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 330 [M+H] <sup>+</sup>
1b-15		H	HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 354 [M+H] <sup>+</sup>
1b-16		H	2HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 365, 363 [M+H] <sup>+</sup>
1b-17		H	2HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 365, 363 [M+H] <sup>+</sup>
1b-18		H	2HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 359 [M+H] <sup>+</sup>
1b-19		H	2HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 329 [M+H] <sup>+</sup>
1b-20		H	2HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 365, 363 [M+H] <sup>+</sup>

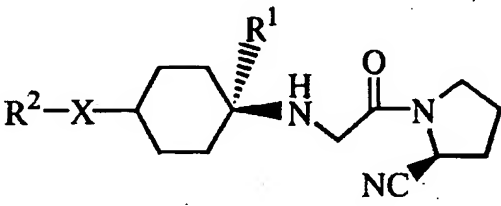
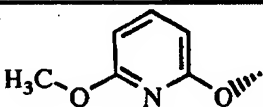
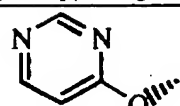
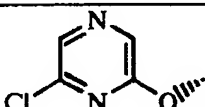
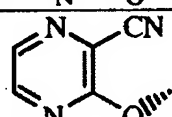
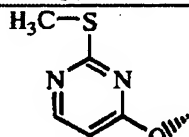
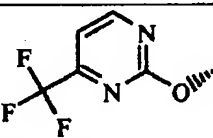
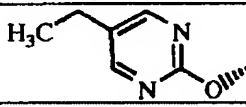
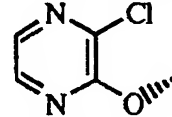
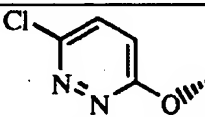
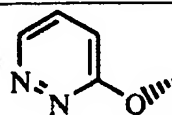
【0266】

[0266]

【表 14】

[Table 14]

表 1b (その3)

				
製造例 番号	R <sup>2</sup> -X-	R <sup>1</sup>	塩	物性値など
1b-21		H	2HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z) : 359 [M+H] <sup>+</sup>
1b-22		H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z) : 330 [M+H] <sup>+</sup>
1b-23		H	HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z) : 366, 364 [M+H] <sup>+</sup>
1b-24		H	HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z) : 355 [M+H] <sup>+</sup>
1b-25		H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z) : 376 [M+H] <sup>+</sup>
1b-26		H	HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z) : 398 [M+H] <sup>+</sup>
1b-27		H	HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z) : 358 [M+H] <sup>+</sup>
1b-28		H	HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z) : 366, 364 [M+H] <sup>+</sup>
1b-29		H	HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z) : 366, 364 [M+H] <sup>+</sup>
1b-30		H	HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z) : 330 [M+H] <sup>+</sup>

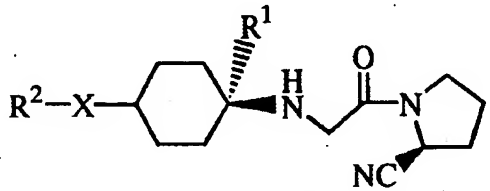
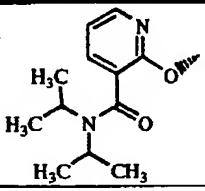
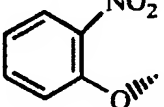
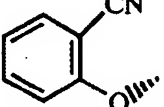
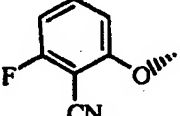
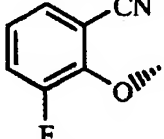
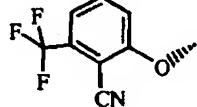
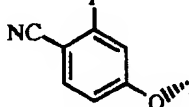
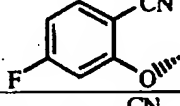
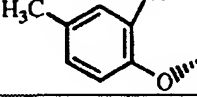
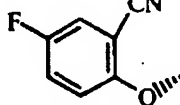
【0267】

【0267】

【表 15】

[Table 15]

表 1b (その4)

				
製造例 番号	R <sup>2</sup> -X-	R <sup>1</sup>	塩	物性値など
1b-31		H	2HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 456 [M+H] <sup>+</sup>
1b-32		H	HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 373 [M+H] <sup>+</sup>
1b-33		H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 353 [M+H] <sup>+</sup>
1b-34		H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 371 [M+H] <sup>+</sup>
1b-35		H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 371 [M+H] <sup>+</sup>
1b-36		H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 421 [M+H] <sup>+</sup>
1b-37		H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 371 [M+H] <sup>+</sup>
1b-38		H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 371 [M+H] <sup>+</sup>
1b-39		H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 367 [M+H] <sup>+</sup>
1b-40		H	HCl	淡褐色粉末 MS・APCI(m/z): 371 [M+H] <sup>+</sup>

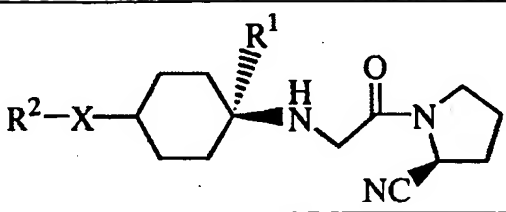
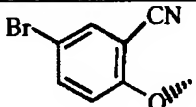
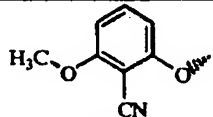
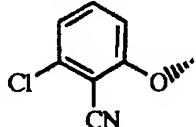
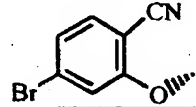
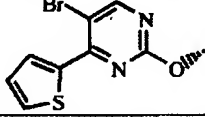
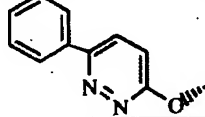
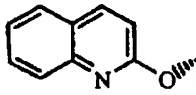
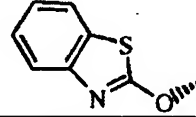
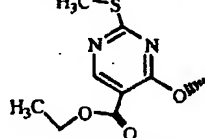
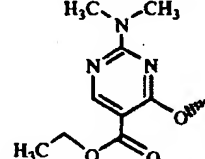
【0268】

[0268]

【表 16】

[Table 16]

表 1b (その4)

				
製造例 番号	R <sup>2</sup> -X-	R <sup>1</sup>	塩	物性値など
1b-41		H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 433, 431 [M+H] <sup>+</sup>
1b-42		H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 383 [M+H] <sup>+</sup>
1b-43		H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 387 [M+H] <sup>+</sup>
1b-44		H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 433, 431 [M+H] <sup>+</sup>
1b-45		H	HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 492, 490 [M+H] <sup>+</sup>
1b-46		H	HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 406 [M+H] <sup>+</sup>
1b-47		H	HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 379 [M+H] <sup>+</sup>
1b-48		H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 385 [M+H] <sup>+</sup>
1b-49		H	HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 448 [M+H] <sup>+</sup>
1b-50		H	2HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 445 [M+H] <sup>+</sup>

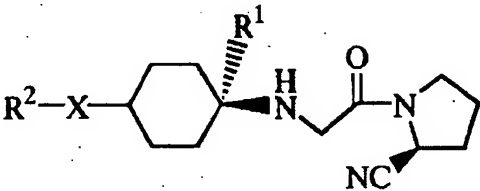
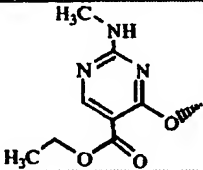
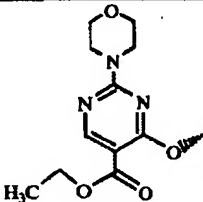
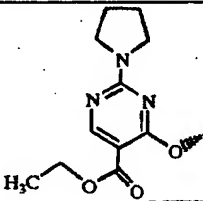
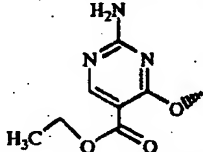
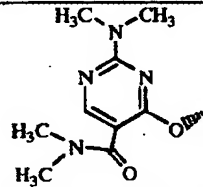
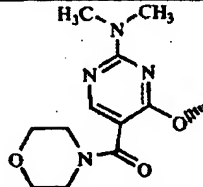
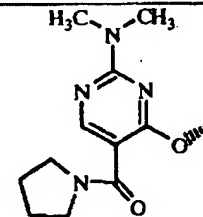
【0269】

[0269]

【表 17】

[Table 17]

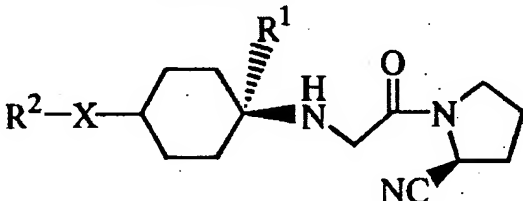
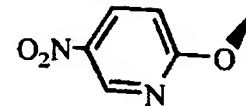
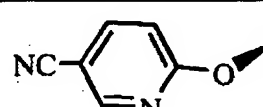
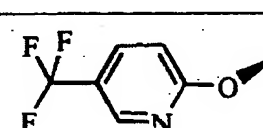
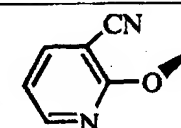
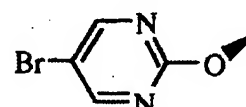
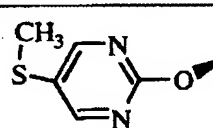
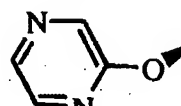
表 1b (その5)

				
製造例 番号	R <sup>2</sup> -X-	R <sup>1</sup>	塩	物性値など
1b-51		H	2HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 431 [M+H] <sup>+</sup>
1b-52		H	2HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 487 [M+H] <sup>+</sup>
1b-53		H	2HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 471 [M+H] <sup>+</sup>
1b-54		H	2HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 417 [M+H] <sup>+</sup>
1b-55		H	2HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 444 [M+H] <sup>+</sup>
1b-56		H	2HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 486 [M+H] <sup>+</sup>
1b-57		H	2HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 470 [M+H] <sup>+</sup>

[0270]

[0270]

表 1b (その7)

				
製造例 番号	R <sup>2</sup> -X-	R <sup>1</sup>	塩	物性値など
1b-58		H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 374 [M+H] <sup>+</sup>
1b-59		H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 354 [M+H] <sup>+</sup>
1b-60		H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 397 [M+H] <sup>+</sup>
1b-61		H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 354 [M+H] <sup>+</sup>
1b-62		H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 408 [M+H] <sup>+</sup>
1b-63		H	HCl	黄色粉末 MS・APCI(m/z): 376 [M+H] <sup>+</sup>
1b-64		H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 330 [M+H] <sup>+</sup>

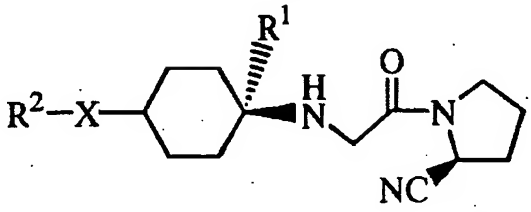
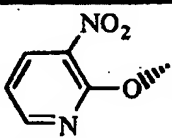
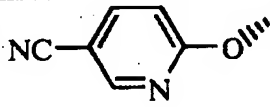
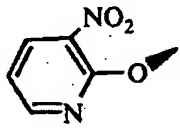
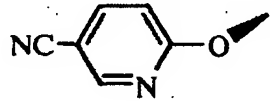
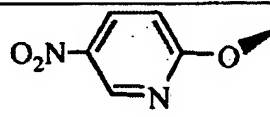
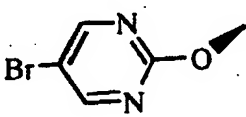
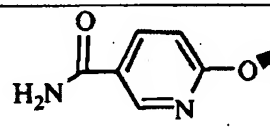
【表 18】

[Table 18]

[0271]

[0271]

表 1b (その8)

				
製造例 番号	R²-X-	R¹	塩	物性値など
1b-65		Me	HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 388 [M+H]⁺
1b-66		Me	HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 368 [M+H]⁺
1b-67		Me	HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 388 [M+H]⁺
1b-68		Me	HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 368 [M+H]⁺
1b-69		Me	HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 388 [M+H]⁺
1b-70		Me	HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 424 [M+H]⁺
1b-71		Me	HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 386 [M+H]⁺

【表 19】

[Table 19]

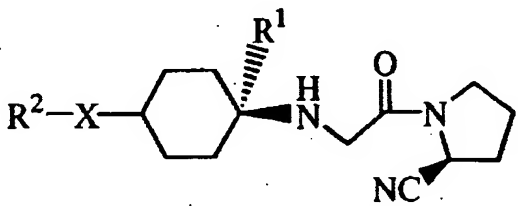
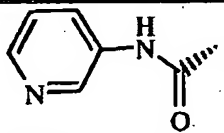
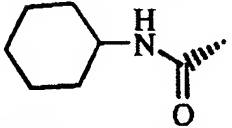
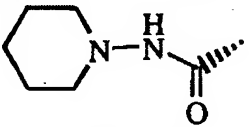
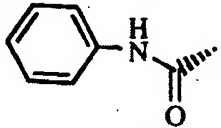
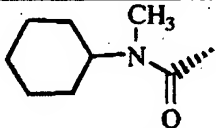
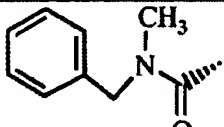
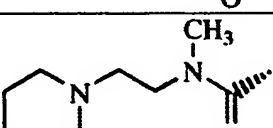
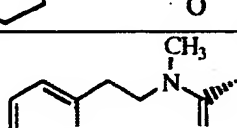
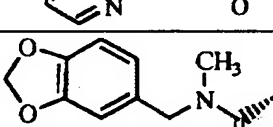
【0272】

[0272]

【表 20】

[Table 20]

表 1c (その1)

				
製造例 番号	R <sup>2</sup> -X-	R <sup>1</sup>	塩	物性値など
1c-1		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z) : 356 [M+H] <sup>+</sup>
1c-2		H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z) : 361 [M+H] <sup>+</sup>
1c-3		H	HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z) : 362 [M+H] <sup>+</sup>
1c-4		H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z) : 355 [M+H] <sup>+</sup>
1c-5		H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z) : 375 [M+H] <sup>+</sup>
1c-6		H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z) : 383 [M+H] <sup>+</sup>
1c-7		H	2HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z) : 404 [M+H] <sup>+</sup>
1c-8		H	2 HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z) : 398 [M+H] <sup>+</sup>
1c-9		H	HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z) : 427 [M+H] <sup>+</sup>

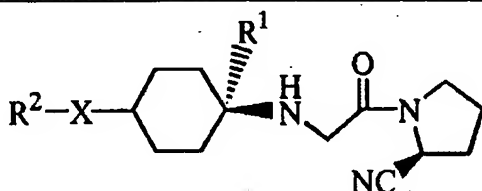
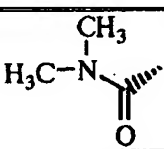
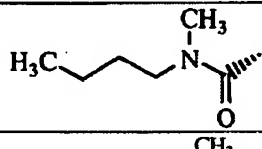
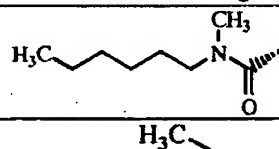
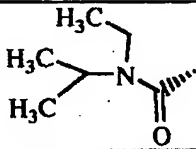
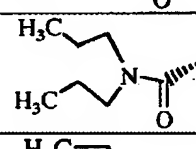
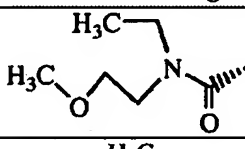
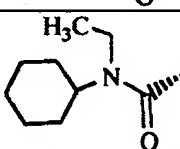
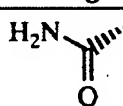
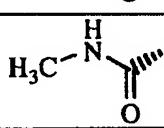
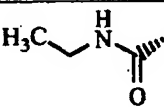
【0273】

[0273]

【表 21】

[Table 21]

表 1c (その2)

				
製造例 番号	R <sup>2</sup> -X-	R <sup>1</sup>	塩	物性値など
1c-10		H	HCl	無色結晶 融点: 211°C (分解) MS・APCI(m/z): 307 [M+H] <sup>+</sup>
1c-11		H	HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 349 [M+H] <sup>+</sup>
1c-12		H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 377 [M+H] <sup>+</sup>
1c-13		H	HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 349 [M+H] <sup>+</sup>
1c-14		H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 363 [M+H] <sup>+</sup>
1c-15		H	HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 365 [M+H] <sup>+</sup>
1c-16		H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 389 [M+H] <sup>+</sup>
1c-17		H	HCl	淡褐色精製樹脂状 MS・APCI(m/z): 279 [M+H] <sup>+</sup>
1c-18		H	HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 293 [M+H] <sup>+</sup>
1c-19		H	HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 307 [M+H] <sup>+</sup>

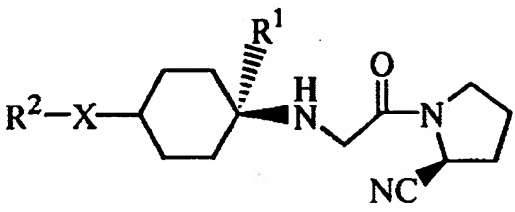
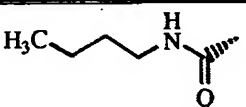
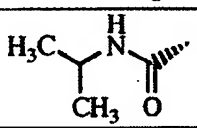
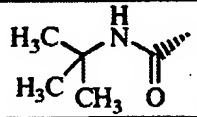
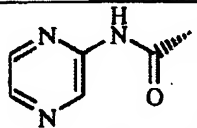
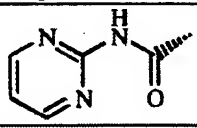
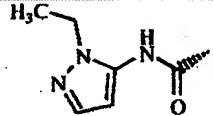
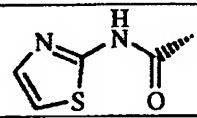
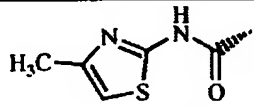
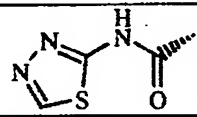
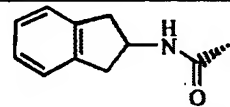
【0274】

[0274]

【表 22】

[Table 22]

表 1c (その3)

				
製造例 番号	R <sup>2</sup> -X-	R <sup>1</sup>	塩	物性値など
1c-20		H	HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z) : 335 [M+H] <sup>+</sup>
1c-21		H	HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z) : 321 [M+H] <sup>+</sup>
1c-22		H	HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z) : 335 [M+H] <sup>+</sup>
1c-23		H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z) : 357 [M+H] <sup>+</sup>
1c-24		H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z) : 357 [M+H] <sup>+</sup>
1c-25		H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z) : 373 [M+H] <sup>+</sup>
1c-26		H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z) : 362 [M+H] <sup>+</sup>
1c-27		H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z) : 376 [M+H] <sup>+</sup>
1c-28		H	HCl	淡褐色粉末 MS・APCI(m/z) : 363 [M+H] <sup>+</sup>
1c-29		H	HCl	無色精製粉末 MS・APCI(m/z) : 395 [M+H] <sup>+</sup>

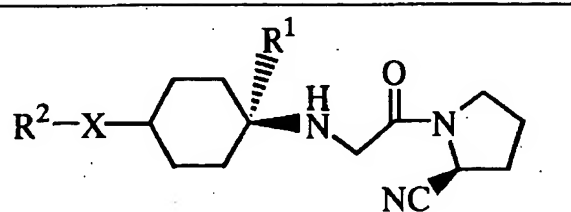
[0275]

[0275]

【表 23】

[Table 23]

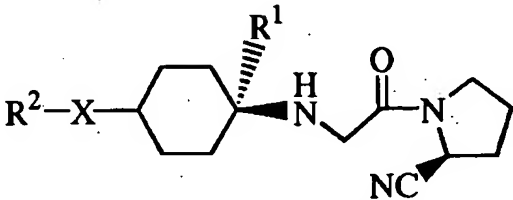
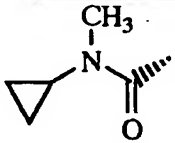
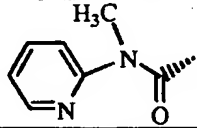
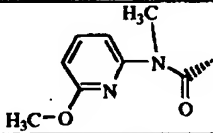
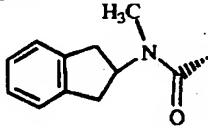
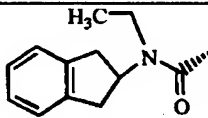
表 1c (その4)

				
製造例 番号	R <sup>2</sup> -X-	R <sup>1</sup>	塩	物性値など
1c-30		H	HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z) : 321 [M+H] <sup>+</sup>
1c-31		H	HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z) : 335 [M+H] <sup>+</sup>
1c-32		H	HCl	褐色精製樹脂状 MS・APCI(m/z) : 365 [M+H] <sup>+</sup>
1c-33		H	HCl	淡褐色精製粉末 MS・APCI(m/z) : 365 [M+H] <sup>+</sup>
1c-34		H	HCl	淡褐色精製樹脂状 MS・APCI(m/z) : 379 [M+H] <sup>+</sup>
1c-35		H	HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z) : 351 [M+H] <sup>+</sup>
1c-36		H	HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z) : 351 [M+H] <sup>+</sup>
1c-37		H	HCl	無色精製粉末 MS・APCI(m/z) : 365 [M+H] <sup>+</sup>
1c-38		H	HCl	無色精製粉末 MS・APCI(m/z) : 407 [M+H] <sup>+</sup>
1c-39		H	HCl	無色精製粉末 MS・APCI(m/z) : 351 [M+H] <sup>+</sup>
1c-40		H	HCl	無色精製粉末 MS・APCI(m/z) : 379 [M+H] <sup>+</sup>

[0276]

[0276]

表 1c (その5)

				
製造例 番号	R <sup>2</sup> -X-	R <sup>1</sup>	塩	物性値など
1c-41		H	HCl	無色精製粉末 MS・APCI(m/z) : 333 [M+H] <sup>+</sup>
1c-42		H	2HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z) : 370 [M+H] <sup>+</sup>
1c-43		H	2HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z) : 400 [M+H] <sup>+</sup>
1c-44		H	HCl	無色精製粉末 MS・APCI(m/z) : 409 [M+H] <sup>+</sup>
1c-45		H	HCl	無色精製粉末 MS・APCI(m/z) : 423 [M+H] <sup>+</sup>

【表 24】

[Table 24]

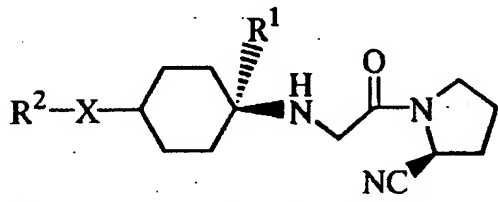
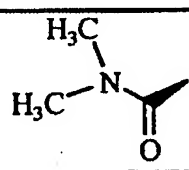
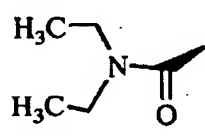
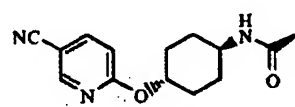
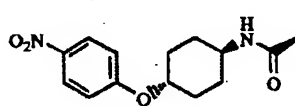
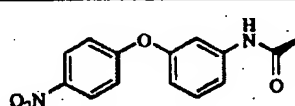
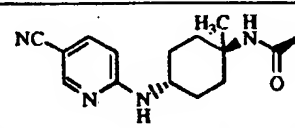
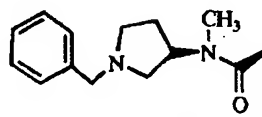
[0277]

[0277]

【表 25】

[Table 25]

表 1c (その6)

				
製造例 番号	R <sup>2</sup> -X-	R <sup>1</sup>	塩	物性値など
1c-46		H	HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 307 [M+H] <sup>+</sup>
1c-47		H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 335 [M+H] <sup>+</sup>
1c-48		H	HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 479 [M+H] <sup>+</sup>
1c-49		H	HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 498 [M+H] <sup>+</sup>
1c-50		H	HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 492 [M+H] <sup>+</sup>
1c-51		H	2HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 492 [M+H] <sup>+</sup>
1c-52		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 452 [M+H] <sup>+</sup>

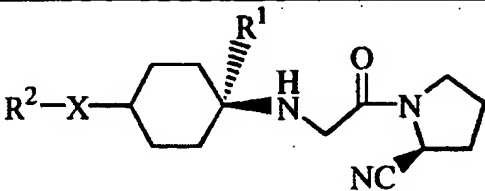
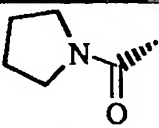
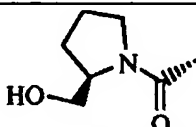
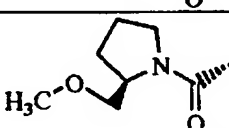
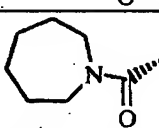
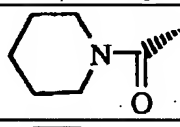
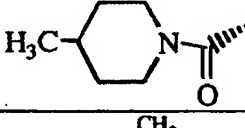
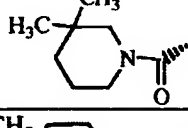
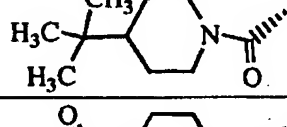
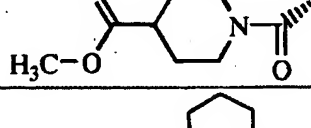
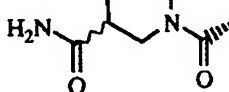
【0278】

【0278】

【表 26】

【Table 26】

表 1d (その1)

				
製造例 番号	R <sup>2</sup> -X-	R <sup>1</sup>	塩	物性値など
1d-1		H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z) : 333 [M+H] <sup>+</sup>
1d-2		H	HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z) : 363 [M+H] <sup>+</sup>
1d-3		H	HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z) : 377 [M+H] <sup>+</sup>
1d-4		H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z) : 361 [M+H] <sup>+</sup>
1d-5		H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z) : 347 [M+H] <sup>+</sup>
1d-6		H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z) : 361 [M+H] <sup>+</sup>
1d-7		H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z) : 375 [M+H] <sup>+</sup>
1d-8		H	HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z) : 403 [M+H] <sup>+</sup>
1d-9		H	HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z) : 405 [M+H] <sup>+</sup>
1d-10		H	フリー 体	精製粉末 MS・APCI(m/z) : 390 [M+H] <sup>+</sup>

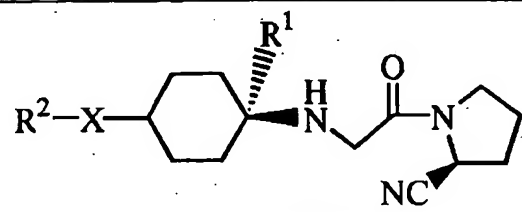
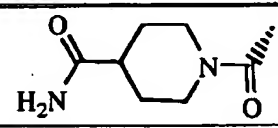
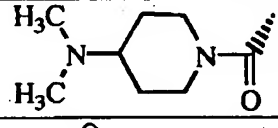
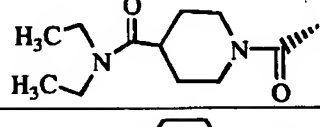
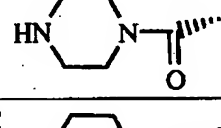
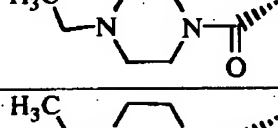
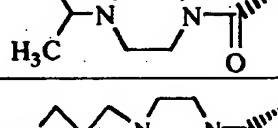
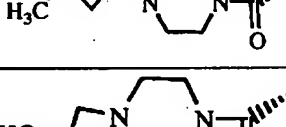
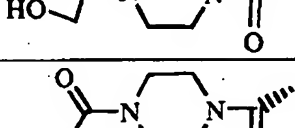
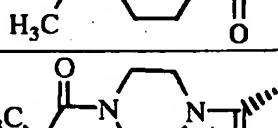
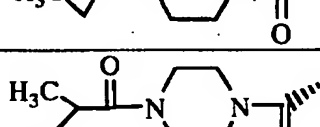
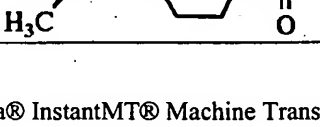
【0279】

[0279]

【表 27】

[Table 27]

表 1d (その2)

				
製造例 番号	R <sup>2</sup> -X-	R <sup>1</sup>	塩	物性値など
1d-11		H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z) : 390 [M+H] <sup>+</sup>
1d-12		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z) : 390 [M+H] <sup>+</sup>
1d-13		H	HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z) : 446 [M+H] <sup>+</sup>
1d-14		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z) : 348 [M+H] <sup>+</sup>
1d-15		H	2HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z) : 376 [M+H] <sup>+</sup>
1d-16		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z) : 390 [M+H] <sup>+</sup>
1d-17		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z) : 404 [M+H] <sup>+</sup>
1d-18		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z) : 392 [M+H] <sup>+</sup>
1d-19		H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z) : 390 [M+H] <sup>+</sup>
1d-20		H	HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z) : 404 [M+H] <sup>+</sup>
1d-21		H	HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z) : 418 [M+H] <sup>+</sup>

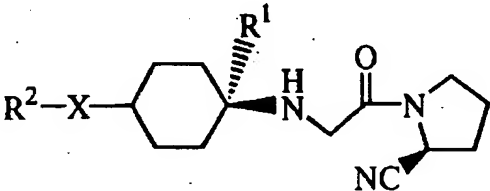
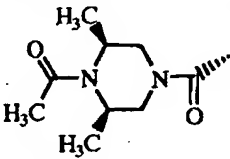
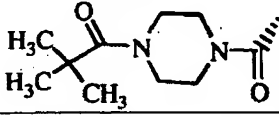
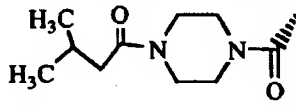
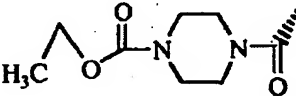
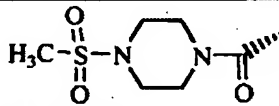
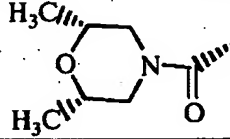
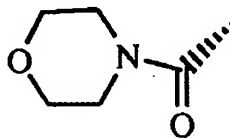

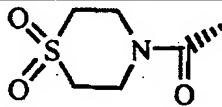
【0280】

[0280]

【表 28】

[Table 28]

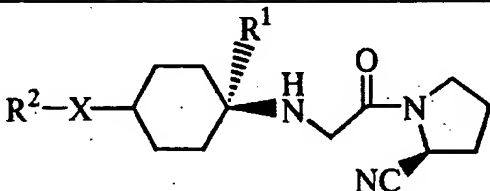
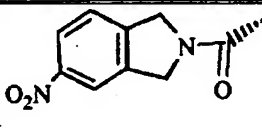
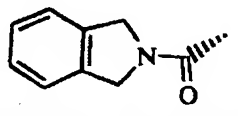
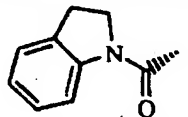
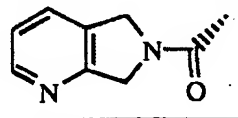
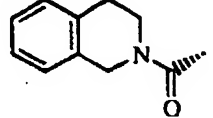
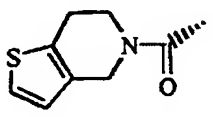
表 1d (その3)

				
製造例 番号	R <sup>2</sup> -X-	R <sup>1</sup>	塩	物性値など
1d-22		H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 418 [M+H] <sup>+</sup>
1d-23		H	HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 432 [M+H] <sup>+</sup>
1d-24		H	HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 432 [M+H] <sup>+</sup>
1d-25		H	HCl	無色結晶 融点: 198°C付近から徐々に分解 MS・APCI(m/z): 420 [M+H] <sup>+</sup>
1d-26		H	HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 426 [M+H] <sup>+</sup>
1d-27		H	HCl	無色結晶 融点: 207-211°C MS・APCI(m/z): 377 [M+H] <sup>+</sup>
1d-28		H	HCl	無色結晶 融点: 219°C (分解) MS・APCI(m/z): 349 [M+H] <sup>+</sup>
			メタンスル ホン酸	無色結晶 融点: 217-218°C (分解)
1d-29		H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 365 [M+H] <sup>+</sup>
1d-30		H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 397 [M+H] <sup>+</sup>

【0281】

[0281]

表 1d (その4)

				
製造例 番号	R <sup>2</sup> -X-	R <sup>1</sup>	塩	物性値など
1d-31		H	HCl	淡褐色粉末 MS・APCI(m/z): 426 [M+H] <sup>+</sup>
1d-32		H	HCl	無色結晶 融点: 198-200°C (分解) MS・APCI(m/z): 381 [M+H] <sup>+</sup>
1d-33		H	HCl	淡黄色粉末 MS・APCI(m/z): 381 [M+H] <sup>+</sup>
1d-34		H	2HCl	無色結晶 融点: >300°C MS・APCI(m/z): 382 [M+H] <sup>+</sup>
1d-35		H	HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 395 [M+H] <sup>+</sup>
1d-36		H	HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 401 [M+H] <sup>+</sup>

【表 29】

[Table 29]

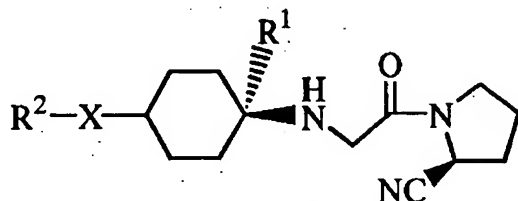
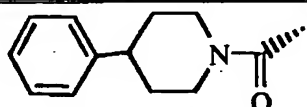
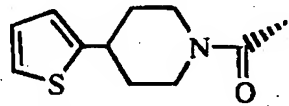
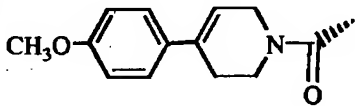
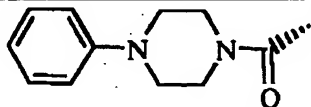
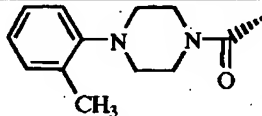
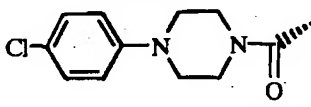
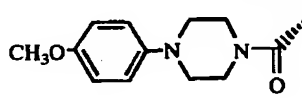
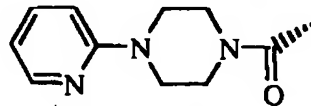
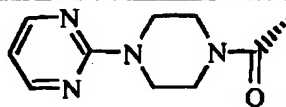
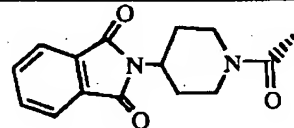
【0282】

[0282]

【表 30】

[Table 30]

表 1d (その5)

				
製造例 番号	R <sup>2</sup> -X-	R <sup>1</sup>	塩	物性値など
1d-37		H	HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 423 [M+H] <sup>+</sup>
1d-38		H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 429 [M+H] <sup>+</sup>
1d-39		H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 451 [M+H] <sup>+</sup>
1d-40		H	HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 424 [M+H] <sup>+</sup>
1d-41		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 438 [M+H] <sup>+</sup>
1d-42		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 458 [M+H] <sup>+</sup>
1d-43		H	2HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 454 [M+H] <sup>+</sup>
1d-44		H	2HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 425 [M+H] <sup>+</sup>
1d-45		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 426 [M+H] <sup>+</sup>
1d-46		H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 492 [M+H] <sup>+</sup>

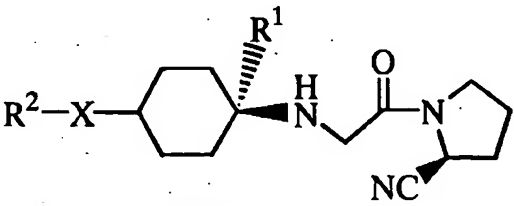
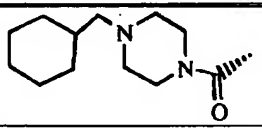
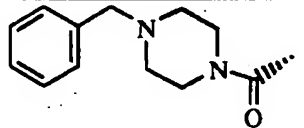
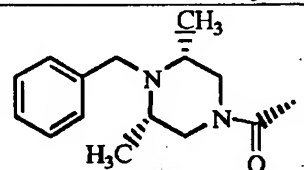
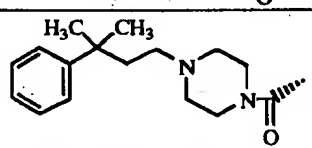
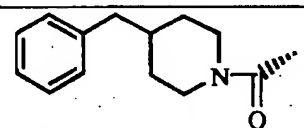
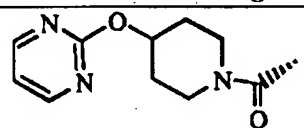
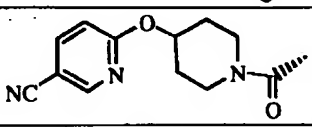
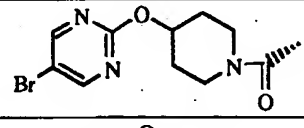
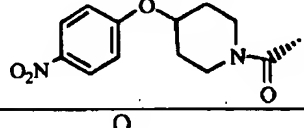
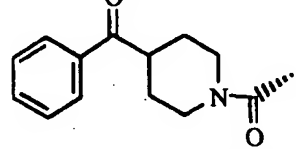
【0283】

[0283]

【表 31】

[Table 31]

表 1d (その6)

				
製造例 番号	R <sup>2</sup> -X-	R <sup>1</sup>	塩	物性値など
1d-47		H	2HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 444 [M+H] <sup>+</sup>
1d-48		H	2HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 438 [M+H] <sup>+</sup>
1d-49		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 466 [M+H] <sup>+</sup>
1d-50		H	2HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 494 [M+H] <sup>+</sup>
1d-51		H	HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 437 [M+H] <sup>+</sup>
1d-52		H	マレイ ン酸	精製粉末 融点: 180-183°C
1d-53		H	HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 465 [M+H] <sup>+</sup>
1d-54		H	HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 521, 519 [M+H] <sup>+</sup>
1d-55		H	HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 484 [M+H] <sup>+</sup>
1d-56		H	HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 451 [M+H] <sup>+</sup>

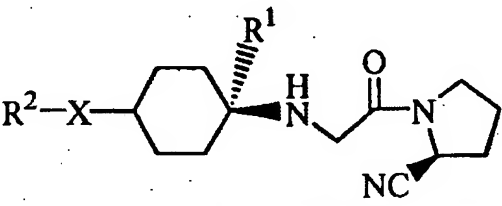
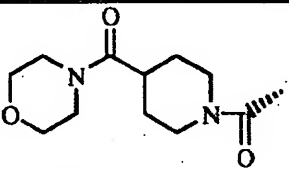
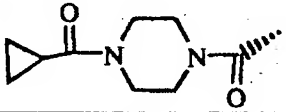
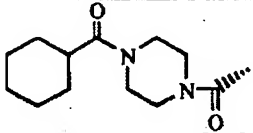
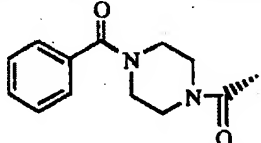
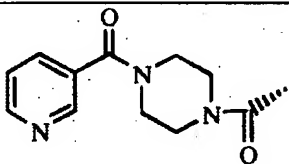
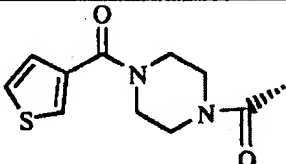
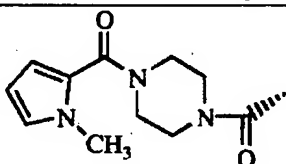
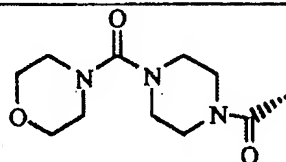
【0284】

[0284]

【表 32】

[Table 32]

表 1d (その7)

				
製造例 番号	R <sup>2</sup> -X-	R <sup>1</sup>	塩	物性値など
1d-57		H	HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 460 [M+H] <sup>+</sup>
1d-58		H	HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 416 [M+H] <sup>+</sup>
1d-59		H	HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 458 [M+H] <sup>+</sup>
1d-60		H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 452 [M+H] <sup>+</sup>
1d-61		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 453 [M+H] <sup>+</sup>
1d-62		H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 458 [M+H] <sup>+</sup>
1d-63		H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 455 [M+H] <sup>+</sup>
1d-64		H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 461 [M+H] <sup>+</sup>

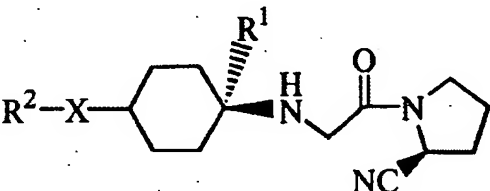
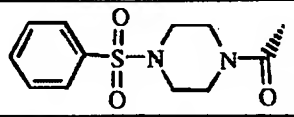
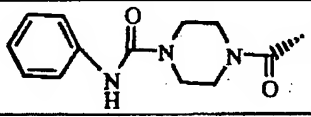
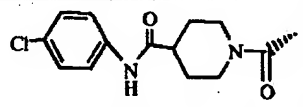
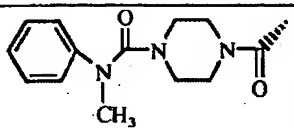
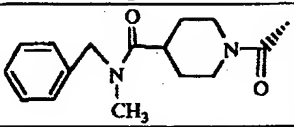
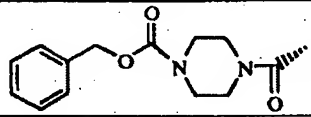
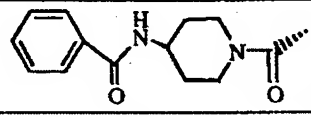
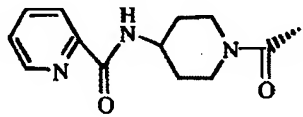
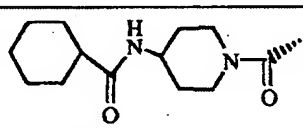
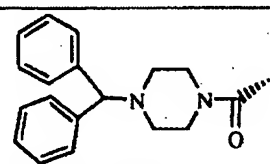
【0285】

[0285]

【表 33】

[Table 33]

表 1d (その8)

				
製造例 番号	R <sup>2</sup> -X-	R <sup>1</sup>	塩	物性値など
1d-65		H	HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 488 [M+H] <sup>+</sup>
1d-66		H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 467 [M+H] <sup>+</sup>
1d-67		H	HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 500 [M+H] <sup>+</sup>
1d-68		H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 481 [M+H] <sup>+</sup>
1d-69		H	HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 494 [M+H] <sup>+</sup>
1d-70		H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 482 [M+H] <sup>+</sup>
1d-71		H	HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 466 [M+H] <sup>+</sup>
1d-72		H	2HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 467 [M+H] <sup>+</sup>
1d-73		H	HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 472 [M+H] <sup>+</sup>
1d-74		H	2HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 514 [M+H] <sup>+</sup>

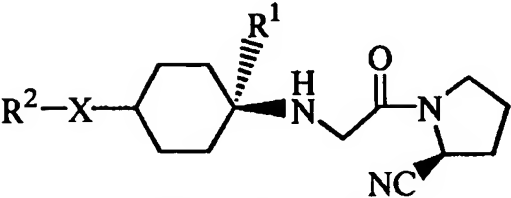
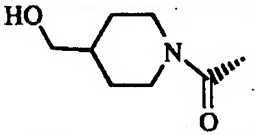
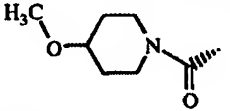
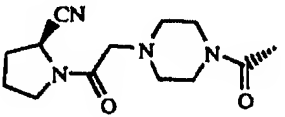
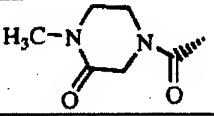
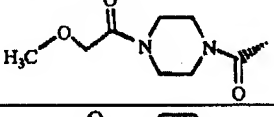
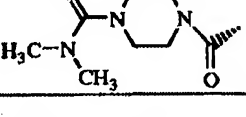
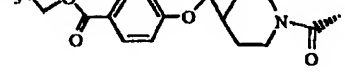
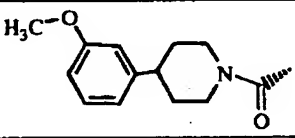
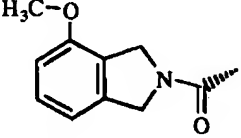
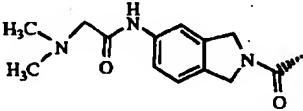
【0286】

[0286]

【表 34】

[Table 34]

表1d (その9)

				
製造例 番号	R <sup>2</sup> -X-	R <sup>1</sup>	塩	物性値など
1d-75		H	HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 377 [M+H] <sup>+</sup>
1d-76		H	HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 377 [M+H] <sup>+</sup>
1d-77		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 484 [M+H] <sup>+</sup>
1d-78		H	HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 376 [M+H] <sup>+</sup>
1d-79		H	HCl	淡黄色粉末 MS・APCI(m/z): 420 [M+H] <sup>+</sup>
1d-80		H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 419 [M+H] <sup>+</sup>
1d-81		H	HCl	無色精製粉末 MS・APCI(m/z): 524 [M+H] <sup>+</sup>
1d-82		H	HCl	無色精製粉末 MS・APCI(m/z): 453 [M+H] <sup>+</sup>
1d-83		H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 411 [M+H] <sup>+</sup>
1d-84		H	2HCl	無色精製粉末 MS・APCI(m/z): 481 [M+H] <sup>+</sup>

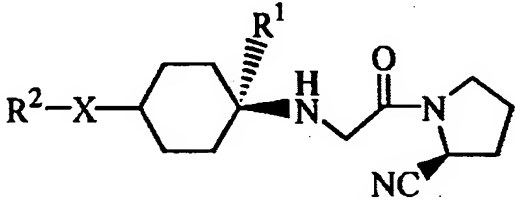
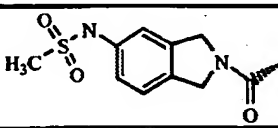
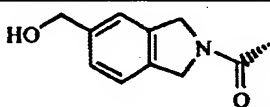
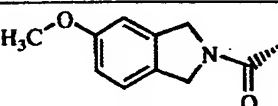
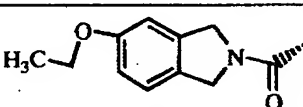
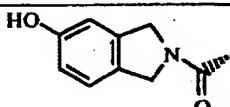
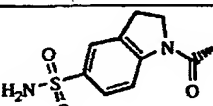
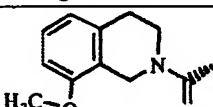
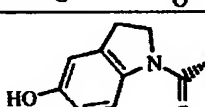
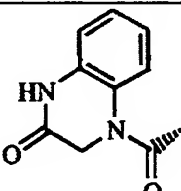
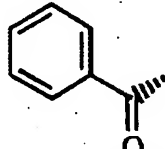
【0287】

[0287]

【表 35】

[Table 35]

表1d (その10)

				
製造例 番号	R <sup>2</sup> -X-	R <sup>1</sup>	塩	物性値など
1d-85		H	HCl	無色精製粉末 MS・APCI(m/z): 474 [M+H] <sup>+</sup>
1d-86		H	HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 411 [M+H] <sup>+</sup>
1d-87		H	HCl	無色精製粉末 MS・APCI(m/z): 411 [M+H] <sup>+</sup>
1d-88		H	HCl	無色精製粉末 MS・APCI(m/z): 425 [M+H] <sup>+</sup>
1d-89		H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 397 [M+H] <sup>+</sup>
1d-90		H	フリ 一体	無色固体 MS・APCI(m/z): 460 [M+H] <sup>+</sup>
1d-91		H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 425 [M+H] <sup>+</sup>
1d-92		H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 397 [M+H] <sup>+</sup>
1d-93		H	HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 410 [M+H] <sup>+</sup>
1d-94		H	HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 340 [M+H] <sup>+</sup>

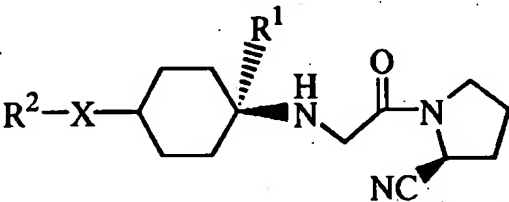
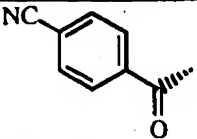
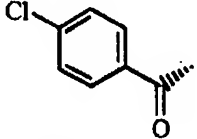
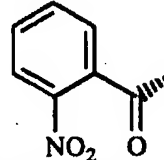
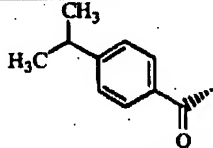
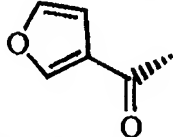
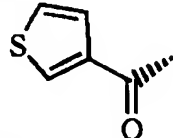
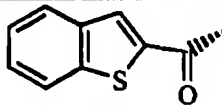
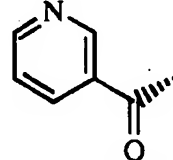
【0288】

[0288]

【表 36】

[Table 36]

表1d (その11)

				
製造例 番号	R <sup>2</sup> -X-	R <sup>1</sup>	塩	物性値など
1d-95		H	HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z) : 365 [M+H] <sup>+</sup>
1d-96		H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z) : 374 [M+H] <sup>+</sup>
1d-97		H	HCl	黄色粉末 MS・APCI(m/z) : 385 [M+H] <sup>+</sup>
1d-98		H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z) : 382 [M+H] <sup>+</sup>
1d-99		H	HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z) : 330 [M+H] <sup>+</sup>
1d-100		H	HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z) : 346 [M+H] <sup>+</sup>
1d-101		H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z) : 396 [M+H] <sup>+</sup>
1d-102		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z) : 341 [M+H] <sup>+</sup>

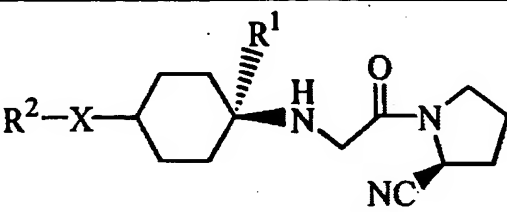
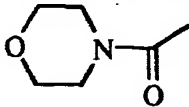
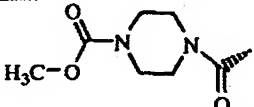
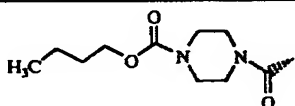
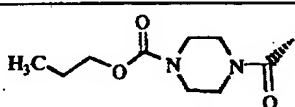
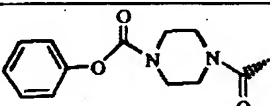
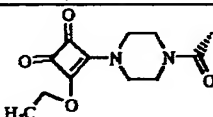
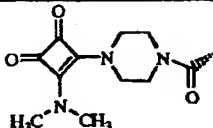
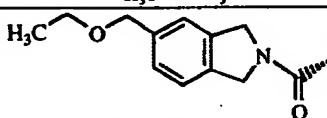
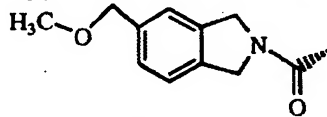
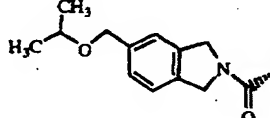
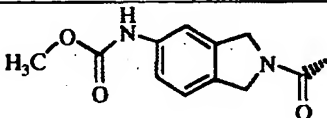
【0289】

[0289]

【表 37】

[Table 37]

表1d (その12)

				
製造例 番号	R <sup>2</sup> -X-	R <sup>1</sup>	塩	物性値など
1d-103		Me	HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z) : 363 [M+H] <sup>+</sup>
1d-104		H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z) : 406 [M+H] <sup>+</sup>
1d-105		H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z) : 448 [M+H] <sup>+</sup>
1d-106		H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z) : 434 [M+H] <sup>+</sup>
1d-107		H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z) : 468 [M+H] <sup>+</sup>
1d-108		H	HCl	淡黄色粉末 MS・APCI(m/z) : 472 [M+H] <sup>+</sup>
1d-109		H	HCl	淡黄色粉末 MS・APCI(m/z) : 471 [M+H] <sup>+</sup>
1d-110		H	HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z) : 439 [M+H] <sup>+</sup>
1d-111		H	HCl	無色精製粉末 MS・APCI(m/z) : 425 [M+H] <sup>+</sup>
1d-112		H	HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z) : 453 [M+H] <sup>+</sup>
1d-113		H	HCl	無色精製粉末 MS・APCI(m/z) : 454 [M+H] <sup>+</sup>

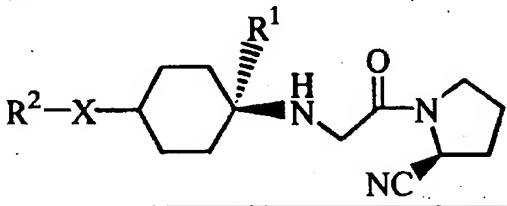
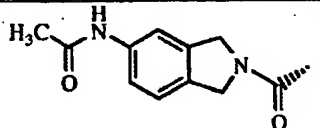
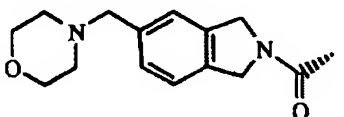
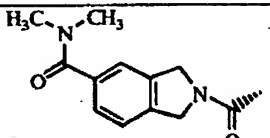
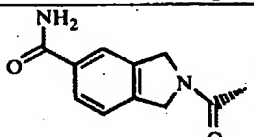
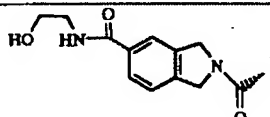
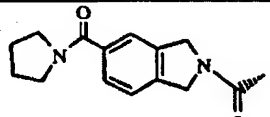
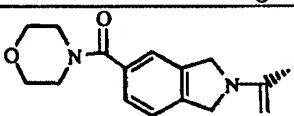
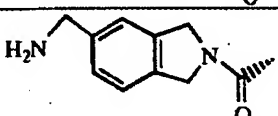
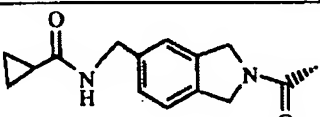
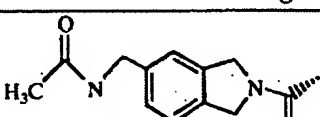
【0290】

[0290]

【表 38】

[Table 38]

表1d (その13)

				
製造例 番号	R <sup>2</sup> -X-	R <sup>1</sup>	塩	物性値など
1d-114		H	HCl	無色精製粉末 MS・APCI(m/z): 438 [M+H] <sup>+</sup>
1d-115		H	2HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 480 [M+H] <sup>+</sup>
1d-116		H	HCl	無色精製粉末 MS・APCI(m/z): 452 [M+H] <sup>+</sup>
1d-117		H	HCl	無色精製粉末 MS・APCI(m/z): 424 [M+H] <sup>+</sup>
1d-118		H	HCl	無色精製粉末 MS・APCI(m/z): 468 [M+H] <sup>+</sup>
1d-119		H	HCl	無色精製粉末 MS・APCI(m/z): 478 [M+H] <sup>+</sup>
1d-120		H	HCl	無色精製粉末 MS・APCI(m/z): 494 [M+H] <sup>+</sup>
1d-121		H	2HCl	無色精製粉末 MS・APCI(m/z): 410 [M+H] <sup>+</sup>
1d-122		H	HCl	無色精製粉末 MS・APCI(m/z): 478 [M+H] <sup>+</sup>
1d-123		H	HCl	無色精製粉末 MS・APCI(m/z): 452 [M+H] <sup>+</sup>

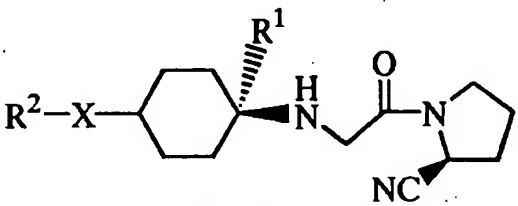
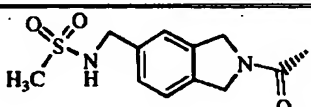
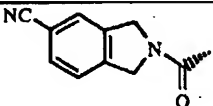
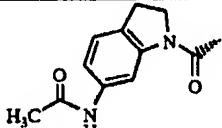
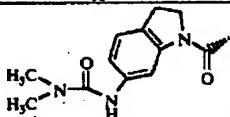
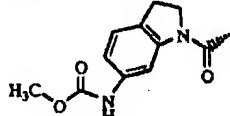
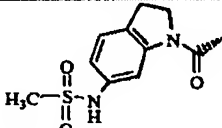
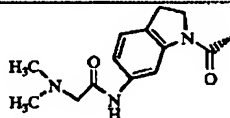
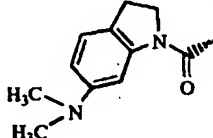
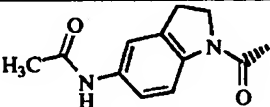
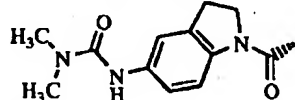
【0291】

[0291]

【表 39】

[Table 39]

表1d (その14)

				
製造例 番号	R <sup>2</sup> -X-	R <sup>1</sup>	塩	物性値など
1d-124		H	HCl	無色精製粉末 MS・APCI(m/z): 488 [M+H] <sup>+</sup>
1d-125		H	HCl	無色精製粉末 MS・APCI(m/z): 406 [M+H] <sup>+</sup>
1d-126		H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 438 [M+H] <sup>+</sup>
1d-127		H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 467 [M+H] <sup>+</sup>
1d-128		H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 454 [M+H] <sup>+</sup>
1d-129		H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 474 [M+H] <sup>+</sup>
1d-130		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 481 [M+H] <sup>+</sup>
1d-131		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 424 [M+H] <sup>+</sup>
1d-132		H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 438 [M+H] <sup>+</sup>
1d-133		H	HCl	黄褐色粉末 MS・APCI(m/z): 467 [M+H] <sup>+</sup>

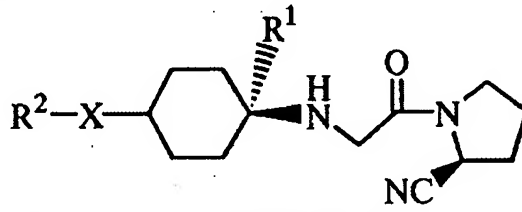
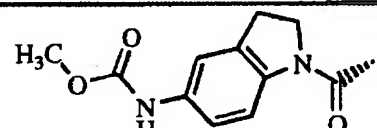
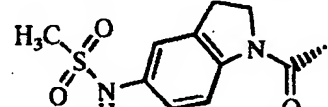
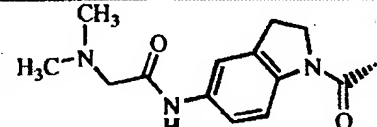
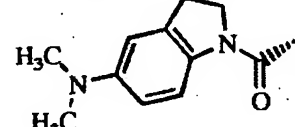
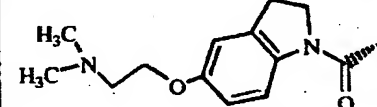
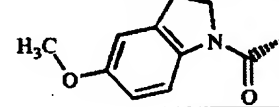
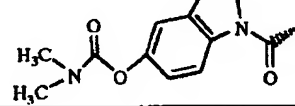
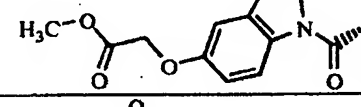
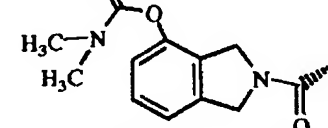
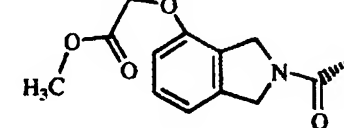
【0292】

[0292]

【表 40】

[Table 40]

表1d (その15)

				
製造例 番号	R <sup>2</sup> -X-	R <sup>1</sup>	塩	物性値など
1d-134		H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 454 [M+H] <sup>+</sup>
1d-135		H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 474 [M+H] <sup>+</sup>
1d-136		H	2HCl	淡褐色粉末 MS・APCI(m/z): 481 [M+H] <sup>+</sup>
1d-137		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 424 [M+H] <sup>+</sup>
1d-138		H	2HCl	淡黄色粉末 MS・APCI(m/z): 468 [M+H] <sup>+</sup>
1d-139		H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 411 [M+H] <sup>+</sup>
1d-140		H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 468 [M+H] <sup>+</sup>
1d-141		H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 469 [M+H] <sup>+</sup>
1d-142		H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 468 [M+H] <sup>+</sup>
1d-143		H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 469 [M+H] <sup>+</sup>

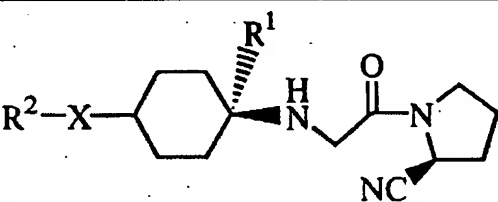
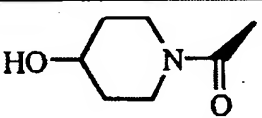
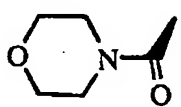
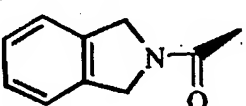
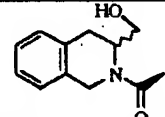
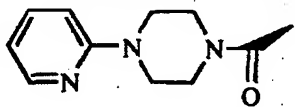
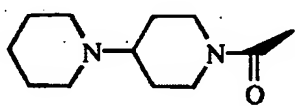
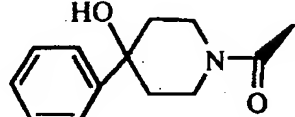
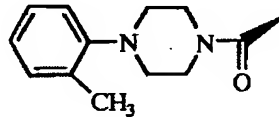
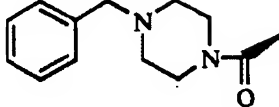
【0293】

[0293]

【表 41】

[Table 41]

表1d (その16)

				
製造例 番号	R <sup>2</sup> -X-	R <sup>1</sup>	塩	物性値など
1d-144		H	HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 363 [M+H] <sup>+</sup>
1d-145		H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 349 [M+H] <sup>+</sup>
1d-146		H	HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 381 [M+H] <sup>+</sup>
1d-147		H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 425 [M+H] <sup>+</sup>
1d-148		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 425 [M+H] <sup>+</sup>
1d-149		H	2HCl	無色樹脂状 MS・APCI(m/z): 430 [M+H] <sup>+</sup>
1d-150		H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 439 [M+H] <sup>+</sup>
1d-151		H	2HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 438 [M+H] <sup>+</sup>
1d-152		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 438 [M+H] <sup>+</sup>

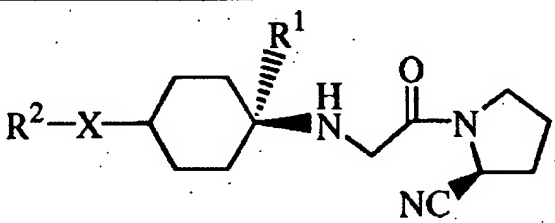
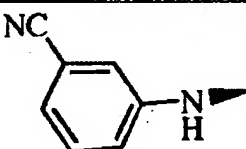
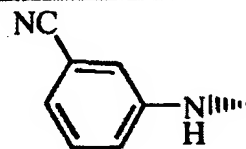
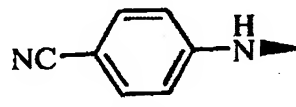
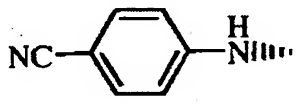
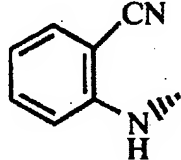
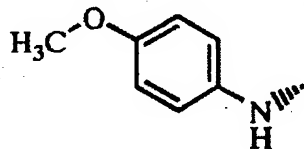
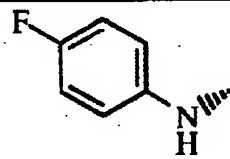
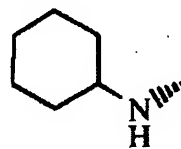
[0294]

[0294]

【表 42】

[Table 42]

表 2

				
製造例 番号	R <sup>2</sup> -X-	R <sup>1</sup>	塩	物性値など
2-1		Me	2HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z) : 366 [M+H] <sup>+</sup>
2-2		Me	2HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z) : 366 [M+H] <sup>+</sup>
2-3		Me	2HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z) : 366 [M+H] <sup>+</sup>
2-4		Me	2HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z) : 366 [M+H] <sup>+</sup>
2-5		Me	2HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z) : 366 [M+H] <sup>+</sup>
2-6		Me	2HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z) : 371 [M+H] <sup>+</sup>
2-7		Me	2HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z) : 359 [M+H] <sup>+</sup>
2-8		Me	2HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z) : 347 [M+H] <sup>+</sup>


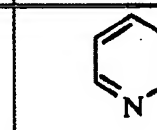
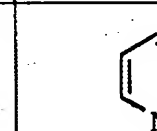
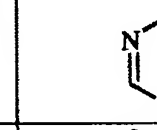
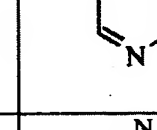
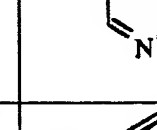
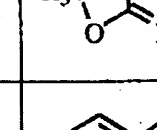
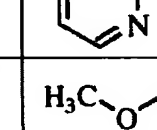
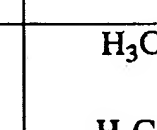
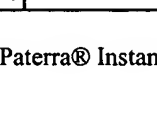
【0295】

[0295]

【表 43】

[Table 43]

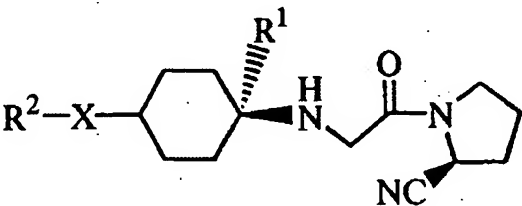
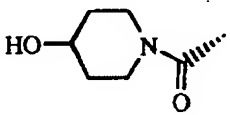
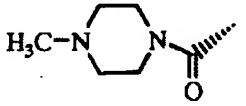
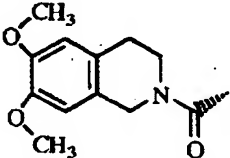
表 3 (その1)

				
製造例 番号	R <sup>2</sup> -X-	R <sup>1</sup>	塩	物性値など
3-1		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z) : 370 [M+H] <sup>+</sup>
3-2		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z) : 370 [M+H] <sup>+</sup>
3-3		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z) : 357 [M+H] <sup>+</sup>
3-4		H	2HCl	樹脂状 MS・APCI(m/z) : 371 [M+H] <sup>+</sup>
3-5		H	2HCl	樹脂状 MS・APCI(m/z) : 371 [M+H] <sup>+</sup>
3-6		H	2HCl	樹脂状 MS・APCI(m/z) : 400 [M+H] <sup>+</sup>
3-7		H	2HCl	樹脂状 MS・APCI(m/z) : 384 [M+H] <sup>+</sup>
3-8		H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z) : 337 [M+H] <sup>+</sup>
3-9		H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z) : 335 [M+H] <sup>+</sup>

【0296】

[0296]

表 3 (その2)

				
製造例 番号	R <sup>2</sup> -X-	R <sup>1</sup>	塩	物性値など
3-10		H	HCl	淡黄色粉末 MS・APCI(m/z) : 363 [M+H] <sup>+</sup>
3-11		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z) : 362 [M+H] <sup>+</sup>
3-12		H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z) : 455 [M+H] <sup>+</sup>

【表 44】

[Table 44]

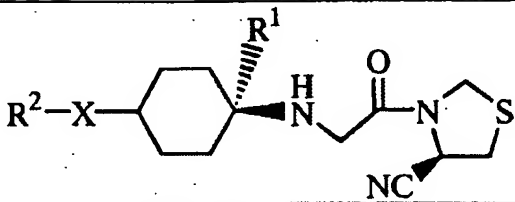
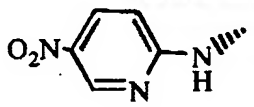
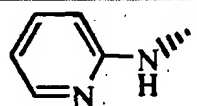
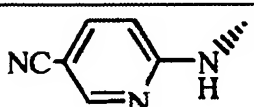
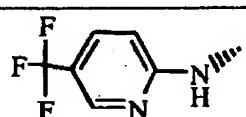
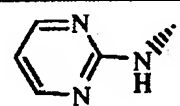
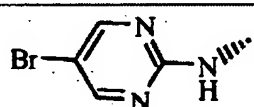
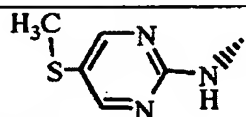
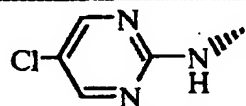
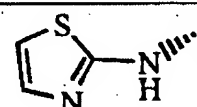
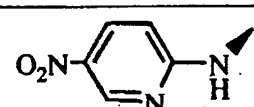
【0297】

[0297]

【表 45】

[Table 45]

表 4 (その1)

				
製造例 番号	R <sup>2</sup> -X-	R <sup>1</sup>	塩	物性値など
4-1		H	2HCl	淡黄色粉末 MS・APCI(m/z): 391 [M+H] <sup>+</sup>
4-2		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 346 [M+H] <sup>+</sup>
4-3		H	2HCl	淡黄色粉末 MS・APCI(m/z): 371 [M+H] <sup>+</sup>
4-4		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 414 [M+H] <sup>+</sup>
4-5		H	HCl	無色粉末 融点: >300°C MS・APCI(m/z): 347 [M+H] <sup>+</sup>
4-6		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 427, 425 [M+H] <sup>+</sup>
4-7		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 393 [M+H] <sup>+</sup>
4-8		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 381 [M+H] <sup>+</sup>
4-9		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 352 [M+H] <sup>+</sup>
4-10		H	2HCl	淡黄色粉末 MS・APCI(m/z): 391 [M+H] <sup>+</sup>

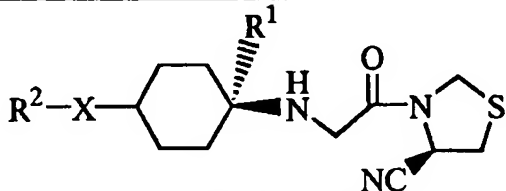
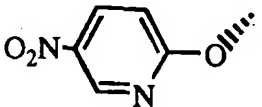
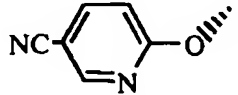
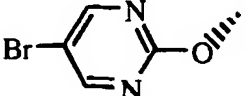
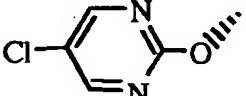
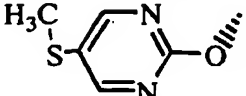
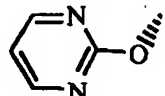
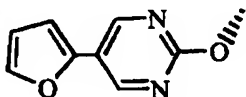
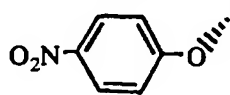
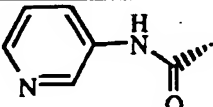
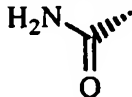
【0298】

【0298】

【表 46】

[Table 46]

表 4 (その2)

				
製造例 番号	R <sup>2</sup> -X-	R <sup>1</sup>	塩	物性値など
4-11		H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z) : 392 [M+H] <sup>+</sup>
4-12		H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z) : 372 [M+H] <sup>+</sup>
4-13		H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z) : 426 [M+H] <sup>+</sup>
4-14		H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z) : 382 [M+H] <sup>+</sup>
4-15		H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z) : 394 [M+H] <sup>+</sup>
4-16		H	HCl	無色粉末 融点: 80°C ~ (分解) MS・APCI(m/z) : 348 [M+H] <sup>+</sup>
4-17		H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z) : 414 [M+H] <sup>+</sup>
4-18		H	HCl	淡黄色粉末 MS・APCI(m/z) : 391 [M+H] <sup>+</sup>
4-19		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z) : 374 [M+H] <sup>+</sup>
4-20		H	HCl	無色精製粉末 MS・APCI(m/z) : 297 [M+H] <sup>+</sup>

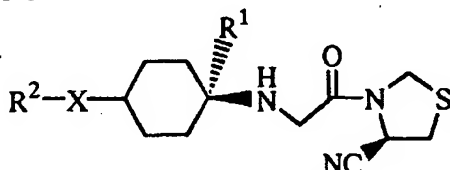
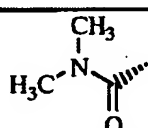
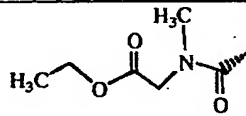
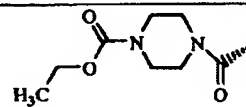
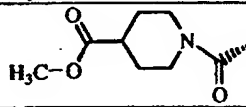
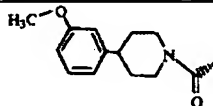
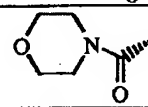
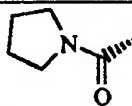
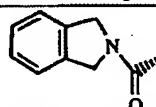
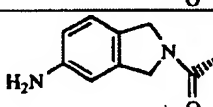
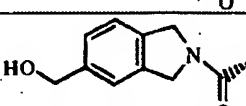
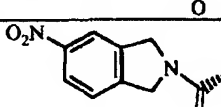
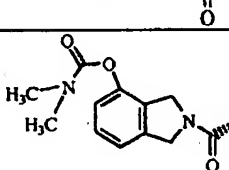
[0299]

[0299]

【表 47】

[Table 47]

表4 (その3)

				
製造例 番号	R <sup>2</sup> -X-	R <sup>1</sup>	塩	物性値など
4-21		H	HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 325 [M+H] <sup>+</sup>
4-22		H	HCl	無色精製粉末 MS・APCI(m/z): 397 [M+H] <sup>+</sup>
4-23		H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 438 [M+H] <sup>+</sup>
4-24		H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 423 [M+H] <sup>+</sup>
4-25		H	HCl	無色精製粉末 MS・APCI(m/z): 471 [M+H] <sup>+</sup>
4-26		H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 367 [M+H] <sup>+</sup>
4-27		H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 351 [M+H] <sup>+</sup>
4-28		H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 399 [M+H] <sup>+</sup>
4-29		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 414 [M+H] <sup>+</sup>
4-30		H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 429 [M+H] <sup>+</sup>
4-31		H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 444 [M+H] <sup>+</sup>
4-32		H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 486 [M+H] <sup>+</sup>

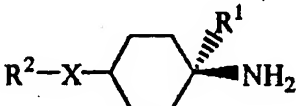
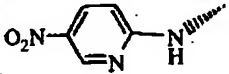
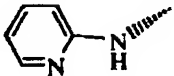
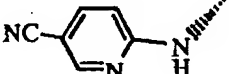
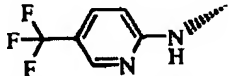
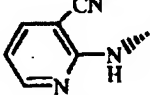
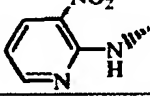
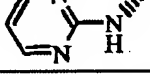
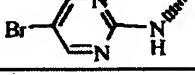
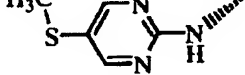
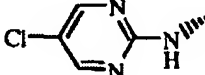
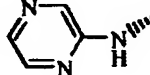
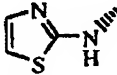
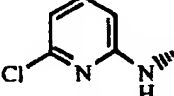
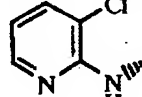
【0300】

[0300]

【表 48】

[Table 48]

表 5 (その1)

				
参考例 番号	R <sup>2</sup> -X-	R <sup>1</sup>	塩	物性値など
3-1		H	フリー 体	黄色結晶 融点: 156-158°C
3-2		H	フリー 体	淡褐色結晶 融点: 110-122°C
3-3		H	フリー 体	無色結晶 融点: 152-154°C
3-4		H	フリー 体	淡褐色結晶 融点: 77-80°C
3-5		H	フリー 体	淡黄色針状晶 融点: 107-108°C
3-6		H	フリー 体	黄色針状晶 融点: 84°C~
3-7		H	フリー 体	無色結晶 融点: 128-129°C
3-8		H	フリー 体	無色結晶 融点: 140-141°C
3-9		H	フリー 体	淡黄色結晶 融点: 116-118°C
3-10		H	2HCl	無色結晶 融点: > 300°C
3-11		H	フリー 体	淡黄色針状晶 融点: 92-94°C
3-12		H	フリー 体	褐色結晶 融点: 120-123°C
3-13		H	フリー 体	粉末 MS・APCI(m/z): 228, 226 [M+H] <sup>+</sup>
3-14		H	フリー 体	油状 MS・APCI(m/z): 228, 226 [M+H] <sup>+</sup>

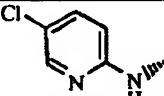
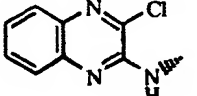
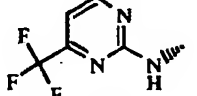
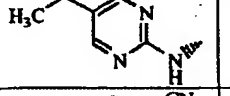
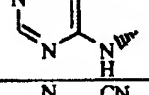
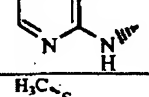
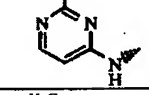
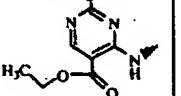
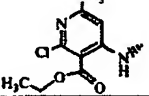
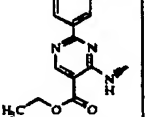
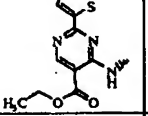
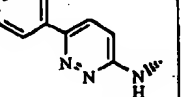
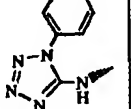
【0301】

[0301]

【表 49】

[Table 49]

表 5 (その2)

参考例 番号	R <sup>2</sup> -X-	R <sup>1</sup>	塩	物性値など
3-15		H	フリー 体	油状 MS・APCI(m/z): 228, 226 [M+H] <sup>+</sup>
3-16		H	フリー 体	油状物
3-17		H	フリー 体	粉末 MS・APCI(m/z): 261 [M+H] <sup>+</sup>
3-18		H	フリー 体	油状 MS・APCI(m/z): 221 [M+H] <sup>+</sup>
3-19		H	フリー 体	粉末 MS・APCI(m/z): 218 [M+H] <sup>+</sup>
3-20		H	フリー 体	粉末 MS・APCI(m/z): 218 [M+H] <sup>+</sup>
3-21		H	フリー 体	黄色油状物 MS・APCI(m/z): 239 [M+H] <sup>+</sup>
3-22		H	フリー 体	黄色泡状物 MS・APCI(m/z): 311 [M+H] <sup>+</sup>
3-23		H	フリー 体	黄色油状物 MS・APCI(m/z): 312 [M+H] <sup>+</sup>
3-24		H	フリー 体	無色油状物
3-25		H	フリー 体	無色油状物
3-26		H	フリー 体	粉末 MS・APCI(m/z): 269 [M+H] <sup>+</sup>
3-27		H	フリー 体	黄色油状物 MS・APCI(m/z): 259 [M+H] <sup>+</sup>

【0302】

[0302]

【表 50】

[Table 50]

表 5 (その3)

参考例 番号	R <sup>2</sup> -X-	R <sup>1</sup>	塩	物性値など
3-28		H	フリー 体	油状 MS・APCI(m/z): 250 [M+H] <sup>+</sup>
3-29		H	フリー 体	粉末 MS・APCI(m/z): 236 [M+H] <sup>+</sup>
3-30		H	フリー 体	粉末 MS・APCI(m/z): 234 [M+H] <sup>+</sup>
3-31		H	フリー 体	油状 MS・APCI(m/z): 234 [M+H] <sup>+</sup>
3-32		H	フリー 体	粉末 MS・APCI(m/z): 284 [M+H] <sup>+</sup>
3-33		H	フリー 体	粉末 MS・APCI(m/z): 231 [M+H] <sup>+</sup>
3-34		H	フリー 体	粉末 MS・APCI(m/z): 234 [M+H] <sup>+</sup>
3-35		H	フリー 体	淡褐色結晶 融点: 99-102°C MS・APCI(m/z): 216 [M+H] <sup>+</sup>
3-36		H	フリー 体	黄色樹脂状 MS・APCI(m/z): 234 [M+H] <sup>+</sup>
3-37		H	フリー 体	淡赤褐色粉末 MS・APCI(m/z): 296, 294 [M+H] <sup>+</sup>
3-38		H	フリー 体	淡赤褐色粉末 MS・APCI(m/z): 246 [M+H] <sup>+</sup>
3-39		H	フリー 体	油状物
3-40		H	フリー 体	油状物
3-41		H	フリー 体	黄色結晶 融点: 135-136.5°C

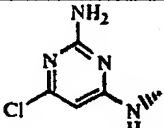
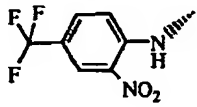
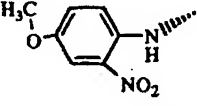
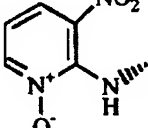
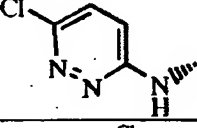
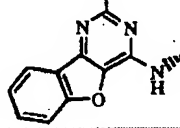
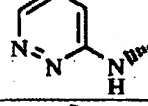
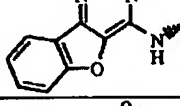
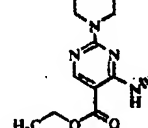
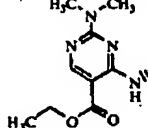
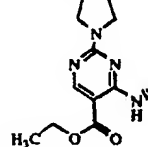
【0303】

[0303]

【表 51】

[Table 51]

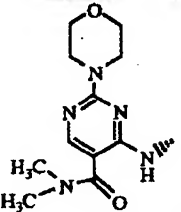
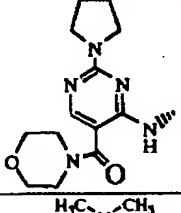
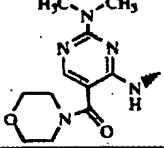
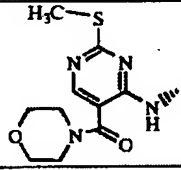
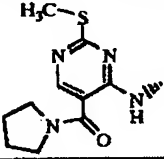
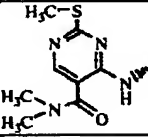
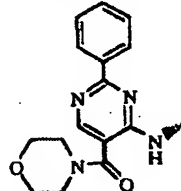
表 5 (その4)

参考例 番号	R <sup>2</sup> -X-	R <sup>1</sup>	塩	物性値など
3-42		H	フリー 体	黄色粉末 MS・APCI(m/z): 242 [M+H] <sup>+</sup>
3-43		H	フリー 体	黄色結晶 融点: 81.5-83.5°C
3-44		H	フリー 体	赤色液体 MS・APCI(m/z): 266 [M+H] <sup>+</sup>
3-45		H	フリー 体	暗赤色粉末 MS・APCI(m/z): 253 [M+H] <sup>+</sup>
3-46		H	フリー 体	粉末 MS・APCI(m/z): 229, 227 [M+H] <sup>+</sup>
3-47		H	フリー 体	油状物
3-48		H	フリー 体	粉末 MS・APCI(m/z): 193 [M+H] <sup>+</sup>
3-49		H	フリー 体	油状物
3-50		H	フリー 体	無色油状物
3-51		H	フリー 体	無色油状物
3-52		H	フリー 体	無色油状物

[0304]

[0304]

表 5 (その5)

参考例 番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など
3-53		H	フリー 体	黄色油状物
3-54		H	フリー 体	無色油状物
3-55		H	フリー 体	無色油状物
3-56		H	フリー 体	黄色油状物
3-57		H	フリー 体	無色泡状物
3-58		H	フリー 体	無色油状物
3-59		H	フリー 体	無色油状物

【表 52】

[Table 52]

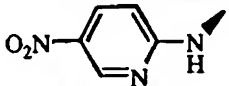
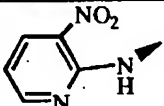
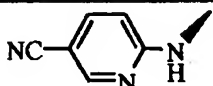
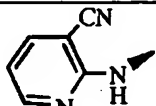
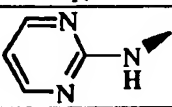
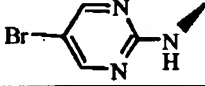
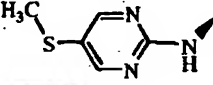
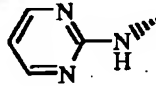
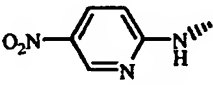
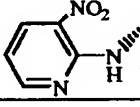
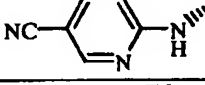
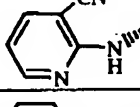
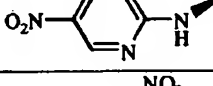
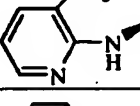
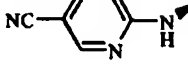
[0305]

[0305]

【表 53】

[Table 53]

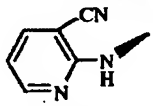
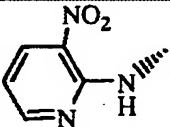
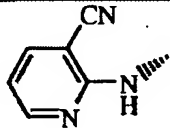
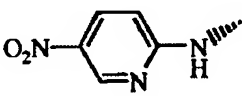
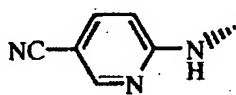
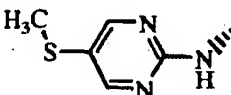
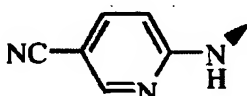
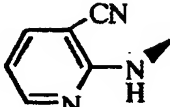
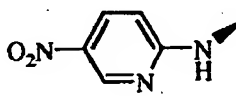
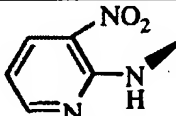
表 5 (その6)

参考例 番号	R <sup>2</sup> -X-	R <sup>1</sup>	塩	物性値など
4		H	フリー 体	淡黄色固体 融点: 153-155°C
5-1		H	2HCl	黄色結晶 融点: 219-222°C
5-2		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 217 [M+H] <sup>+</sup>
5-3		H	2HCl	無色結晶 融点: 215-218°C
5-4		H	2HCl	無色結晶 融点: 245-250°C
5-5		H	2HCl	無色結晶 融点: 303°C
5-6		H	2HCl	黄色結晶 融点: 234-237°C
7-1		Me	フリー 体	無色結晶 融点: 121-123°C
7-2		Me	フリー 体	黄色結晶 融点: 164-166°C
7-3		Me	フリー 体	黄色結晶 融点: 40-43°C
7-4		Me	フリー 体	淡黄色結晶 融点: 147-148°C
7-5		Me	フリー 体	無色結晶 融点: 111-112°C
7-6		Me	フリー 体	淡褐色結晶 融点: 121-124°C
7-7		Me	フリー 体	黄色結晶 融点: 58-59°C
7-8		Me	フリー 体	無色結晶 融点: 182-184°C

[0306]

[0306]

表 5 (その7)

参考例 番号	R <sup>2</sup> -X-	R <sup>1</sup>	塩	物性値など
7-9		Me	フリー 体	淡褐色結晶 融点: 76-79°C
7-10		CH <sub>2</sub> OH	2HCl	淡黄色固体 MS・APCI(m/z): 267 [M+H] <sup>+</sup>
7-11		CH <sub>2</sub> OH	2HCl	無色固体 MS・APCI(m/z): 247 [M+H] <sup>+</sup>
7-12		CH <sub>2</sub> OH	2HCl	黄色粉末 MS・APCI(m/z): 267 [M+H] <sup>+</sup>
7-13		CH <sub>2</sub> OH	フリー 体	無色油状 MS・APCI(m/z): 247 [M+H] <sup>+</sup>
7-14		CH <sub>2</sub> OH	2HCl	淡黄色固体 MS・APCI(m/z): 269 [M+H] <sup>+</sup>
7-15		CH <sub>2</sub> OH	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 247 [M+H] <sup>+</sup>
7-16		CH <sub>2</sub> OH	2HCl	無色固体 MS・APCI(m/z): 247 [M+H] <sup>+</sup>
7-17		CH <sub>2</sub> OH	2HCl	黄色粉末 MS・APCI(m/z): 267 [M+H] <sup>+</sup>
7-18		CH <sub>2</sub> OH	2HCl	淡黄色固体 MS・APCI(m/z): 267 [M+H] <sup>+</sup>

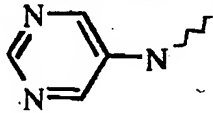
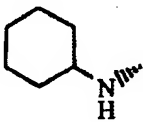
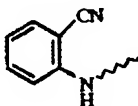
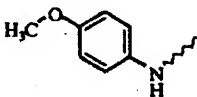
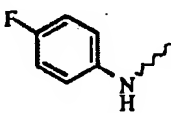
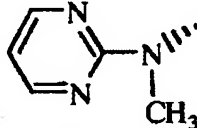
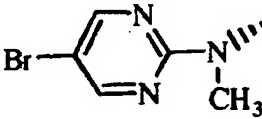
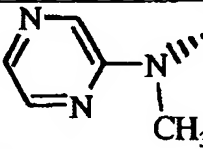
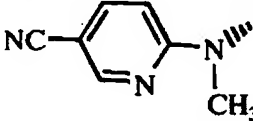
【表 54】

[Table 54]

[0307]

[0307]

表 5 (その8)

参考例 番号	R <sup>2</sup> -X-	R <sup>1</sup>	塩	物性値など
7-19		Me	2HCl	無色樹脂状 MS・APCI(m/z): 207 [M+H] <sup>+</sup>
7-20		Me	フリー体	粉末 MS・APCI(m/z): 311 [M+H] <sup>+</sup>
7-21		Me		
7-22		Me		
7-23		Me		
8-1		H	フリー体	無色樹脂状 MS・APCI(m/z): 207 [M+H] <sup>+</sup>
8-2		H	フリー体	無色結晶 融点: 109-112°C
8-3		H	フリー体	淡褐色樹脂状 MS・APCI(m/z): 207 [M+H] <sup>+</sup>
8-4		H	フリー体	無色結晶 融点: 85-87°C

【表 55】

[Table 55]

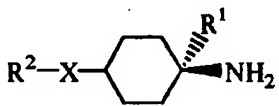
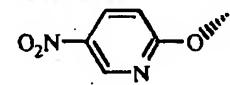
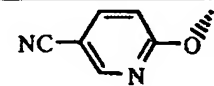
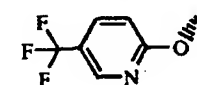
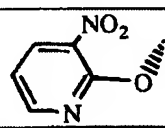
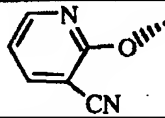
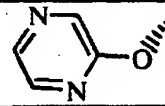
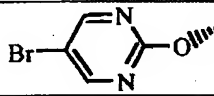
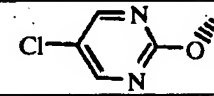
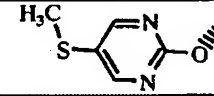
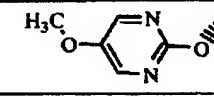
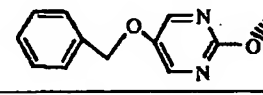
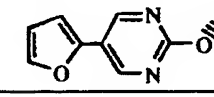
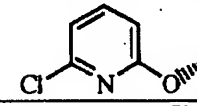
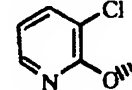
【0308】

[0308]

【表 56】

[Table 56]

表 6 (その1)

				
参考例 番号	R <sup>2</sup> -X-	R <sup>1</sup>	塩	物性値など
9-1		H	HCl	無色結晶 融点: 271°C
9-2		H	HCl	無色結晶 融点: 289°C
9-3		H	HCl	無色結晶 融点: 253-254°C
9-4		H	HCl	淡黄色結晶 融点: 230°C
9-5		H	フリー 体	無色結晶 融点: 70-72°C
9-6		H	フリー 体	無色結晶 融点: 58-59°C
9-7		H	HCl	無色結晶 融点: 284°C(分解)
9-8		H	HCl	無色結晶 融点: 279-280°C(分解)
9-9		H	HCl	無色結晶 融点: 275°C(分解)
9-10		H	HCl	無色結晶 融点: 275-276°C(分解)
9-11		H	HCl	無色結晶 融点: 194°C
9-12		H	フリー 体	淡黄色結晶 融点: 222-223°C
9-13		H	フリー 体	結晶 融点: 91-94°C MS-APCI(m/z): 229, 227 [M+H] <sup>+</sup>
9-14		H	フリー 体	粉末 MS-APCI(m/z): 229, 227 [M+H] <sup>+</sup>

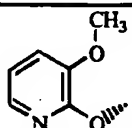
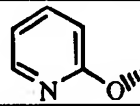
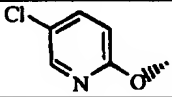
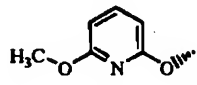
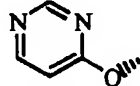
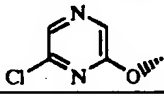
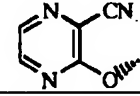
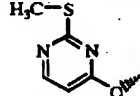
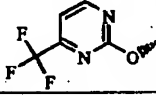
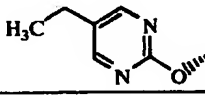
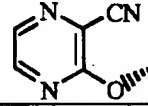
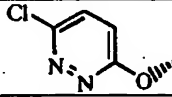
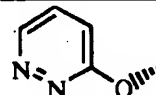
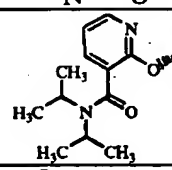
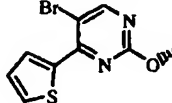
【0309】

[0309]

【表 57】

[Table 57]

表 6 (その2)

参考例 番号	R <sup>2</sup> -X-	R <sup>1</sup>	塩	物性値など
9-15		H	フリー 体	粉末 MS・APCI(m/z): 223 [M+H] <sup>+</sup>
9-16		H	フリー 体	粉末 MS・APCI(m/z): 193 [M+H] <sup>+</sup>
9-17		H	フリー 体	粉末 MS・APCI(m/z): 229, 227 [M+H] <sup>+</sup>
9-18		H		
9-19		H	フリー 体	油状物
9-20		H		
9-21		H		
9-22		H	フリー 体	無色粉末 MS・APCI(m/z): 240 [M+H] <sup>+</sup>
9-23		H		
9-24		H	フリー 体	粉末 MS・APCI(m/z): 222 [M+H] <sup>+</sup>
9-25		H	フリー 体	油状
9-26		H	フリー 体	粉末 MS・APCI(m/z): 262, 260 [M+H] <sup>+</sup>
9-27		H	フリー 体	粉末 MS・APCI(m/z): 194 [M+H] <sup>+</sup>
9-28		H	フリー 体	油状 MS・APCI(m/z): 320 [M+H] <sup>+</sup>
9-29		H	フリー 体	粉末 MS・APCI(m/z): 356, 354 [M+H] <sup>+</sup>

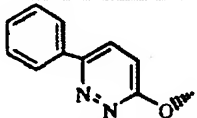
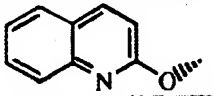
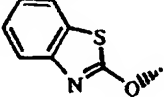
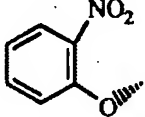
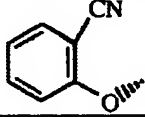
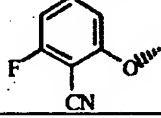
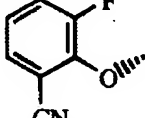
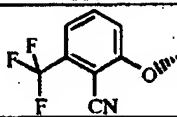
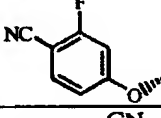
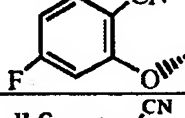
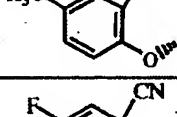
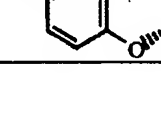
【0310】

[0310]

【表 58】

[Table 58]

表 6 (その3)

参考例 番号	R <sup>2</sup> -X-	R <sup>1</sup>	塩	物性値など
9-30		H	フリー 体	粉末 MS・APCI(m/z): 270 [M+H] <sup>+</sup>
9-31		H	フリー 体	粉末 MS・APCI(m/z): 243 [M+H] <sup>+</sup>
9-32		H	フリー 体	油状物
9-33		H	フリー 体	粉末 MS・APCI(m/z): 237 [M+H] <sup>+</sup>
9-34		H	HCl	無色結晶 融点: 215-218°C MS・APCI(m/z): 217 [M+H] <sup>+</sup>
9-35		H	フリー 体	黄色油状物
9-36		H	フリー 体	黄色油状物
9-37		H	フリー 体	黄色油状物
9-38		H	フリー 体	無色油状物
9-39		H	フリー 体	無色油状物
9-40		H	HCl	無色結晶 融点: 253-254°C MS・APCI(m/z): 231 [M+H] <sup>+</sup>
9-41		H	HCl	薄緑色 融点: 270-285°C MS・APCI(m/z): 235 [M+H] <sup>+</sup>

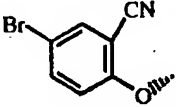
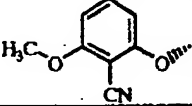
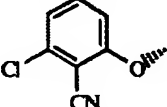
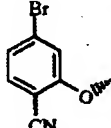
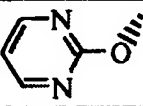
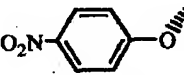
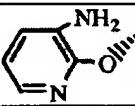
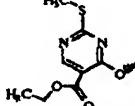
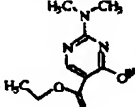
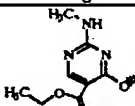
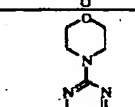
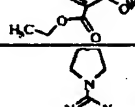
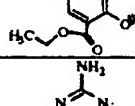
【0311】

[0311]

【表 59】

[Table 59]

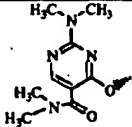
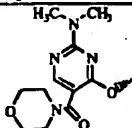
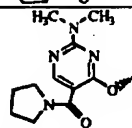
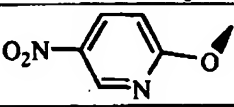
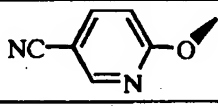
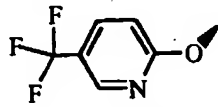
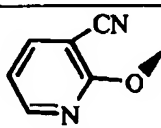
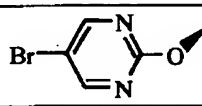
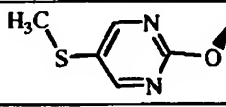
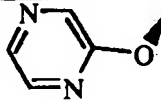
表 6 (その4)

参考例 番号	R <sup>2</sup> -X-	R <sup>1</sup>	塩	物性値など
9-42		H	HCl	無色結晶 融点: 283-284°C MS・APCI(m/z): 297, 295 [M+H] <sup>+</sup>
9-43		H	HCl	無色結晶 融点: 246-247°C MS・APCI(m/z): 247 [M+H] <sup>+</sup>
9-44		H	HCl	無色結晶 融点: 285-294°C MS・APCI(m/z): 251 [M+H] <sup>+</sup>
9-45		H	HCl	無色結晶 融点: >300°C MS・APCI(m/z): 297, 295 [M+H] <sup>+</sup>
9-46		H	フリー 体	淡褐色半固形状物 MS・APCI(m/z): 194 [M+H] <sup>+</sup> IR(cm <sup>-1</sup> ): 3351
9-47		H	HCl	黄褐色結晶 融点: 238-240°C
9-48		H	HCl	淡褐色結晶 融点: 180°C(分解)
9-49		H	フリー 体	
9-50		H	フリー 体	
9-51		H	フリー 体	
9-52		H	フリー 体	
9-53		H	フリー 体	
9-54		H	フリー 体	

【0312】

[0312]

表 6 (その5)

参考例 番号	R <sup>2</sup> -X-	R <sup>1</sup>	塩	物性値など
9-55		H	フリー 体	
9-56		H	フリー 体	
9-57		H	フリー 体	
9-58		H	HCl	淡褐色粉末 MS・APCI(m/z) : 238 [M+H] <sup>+</sup>
9-59		H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z) : 218 [M+H] <sup>+</sup>
9-60		H	HCl	無色結晶 融点 : 234-235°C (分解)
9-61		H	HCl	無色結晶 融点 : 126°C
9-62		H	HCl	淡黄色結晶 融点 : 206-207°C (分解)
9-63		H	HCl	淡黄色結晶 融点 : 148-150°C (分解)
9-64		H	HCl	無色結晶 融点 : 189-191°C (分解)

【表 60】

[Table 60]

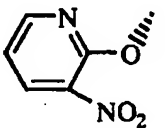
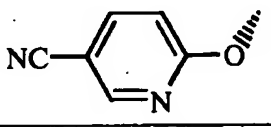
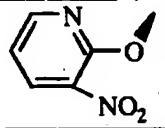
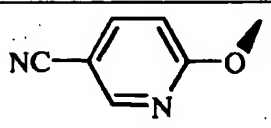
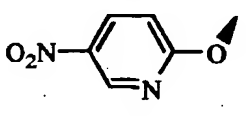
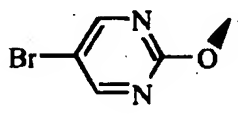
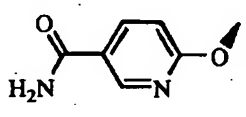
【0313】

[0313]

【表 61】

[Table 61]

表 6 (その6)

参考例 番号	R <sup>2</sup> -X-	R <sup>1</sup>	塩	物性値など
10-2		Me	フリー 体	無色液体 MS・APCI(m/z): 252 [M+H] <sup>+</sup>
10-3		Me	フリー 体	無色結晶 融点: 73-76°C
10-4		Me	フリー 体	無色液体 MS・APCI(m/z): 252 [M+H] <sup>+</sup>
10-5		Me	フリー 体	無色結晶 融点: 88-89°C
10-6		Me	フリー 体	無色結晶 融点: 90-94°C
10-7		Me	フリー 体	無色結晶 融点: 97-100°C
10-8		Me	フリー 体	無色結晶 融点: 150-154°C

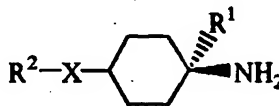

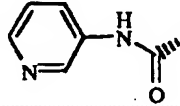
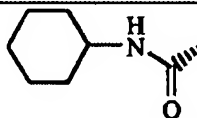
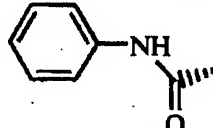
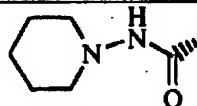
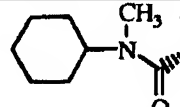
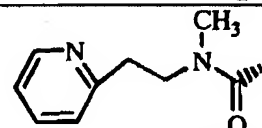
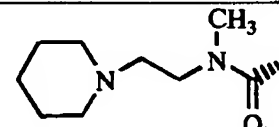
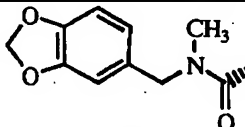
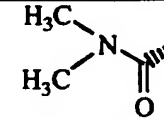
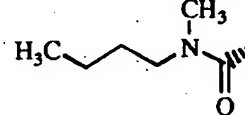
【0314】

[0314]

【表 62】

[Table 62]

表 7 (その1)

				
参考例 番号	R <sup>2</sup> -X-	R <sup>1</sup>	塩	物性値など
11-1		H	HCl	無色固体 融点: 150-153°C MS・APCI(m/z): 247 [M+H] <sup>+</sup>
11-2		H	2HCl	無色結晶 融点: 294-295°C
11-3		H	フリー 体	無色結晶 融点: 185.5-186°C
11-4		H	HCl	無色固体 融点: >300°C MS・APCI(m/z): 219 [M+H] <sup>+</sup>
11-5		H	フリー 体	無色固体 融点: 163-166°C
11-6		H	フリー 体	無色液体 MS・APCI(m/z): 239 [M+H] <sup>+</sup>
11-7		H	フリー 体	無色液体 MS・APCI(m/z): 262 [M+H] <sup>+</sup>
11-8		H	フリー 体	無色液体
11-9		H	フリー 体	無色液体
11-10		H	フリー 体	液体 MS・APCI(m/z): 171 [M+H] <sup>+</sup>
11-11		H	フリー 体	淡黄色油状物 MS・APCI(m/z): 213 [M+H] <sup>+</sup>

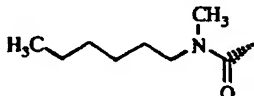
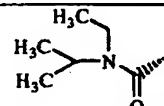
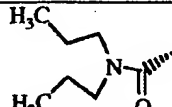
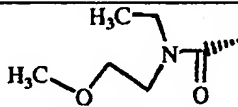
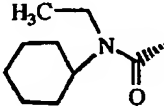
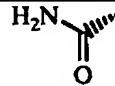
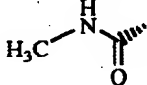
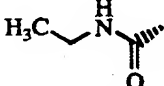
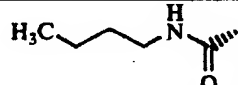
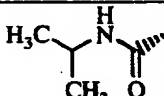
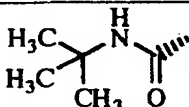
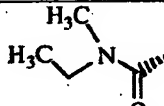
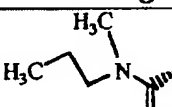
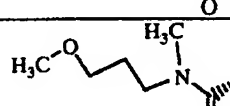
【0315】

[0315]

【表 63】

[Table 63]

表 7 (その2)

参考例 番号	R <sup>2</sup> -X-	R <sup>1</sup>	塩	物性値など
11-12		H	フリー 体	無色油状 MS・APCI(m/z): 241 [M+H] <sup>+</sup>
11-13		H	フリー 体	淡黄色油状物 MS・APCI(m/z): 213 [M+H] <sup>+</sup>
11-14		H	HCl	無色液体 MS・APCI(m/z): 227 [M+H] <sup>+</sup>
11-15		H	フリー 体	淡黄色油状物 MS・APCI(m/z): 229 [M+H] <sup>+</sup>
11-16		H	フリー 体	無色油状 MS・APCI(m/z): 253 [M+H] <sup>+</sup>
11-17		H	HI	無色粉末 MS・APCI(m/z): 143 [M+H] <sup>+</sup>
11-18		H	フリー 体	無色結晶 MS・APCI(m/z): 157
11-19		H	フリー 体	無色結晶 MS・APCI(m/z): 171
11-20		H	フリー 体	無色結晶 MS・APCI(m/z): 199
11-21		H	フリー 体	無色結晶 MS・APCI(m/z): 185
11-22		H	フリー 体	無色結晶 融点: 142°C (分解) MS・APCI(m/z): 199 [M+H] <sup>+</sup>
11-23		H	フリー 体	無色油状物 MS・APCI(m/z): 185 [M+H] <sup>+</sup>
11-24		H	フリー 体	無色油状物 MS・APCI(m/z): 199 [M+H] <sup>+</sup>
11-25		H	フリー 体	無色樹脂状 MS・APCI(m/z): 229 [M+H] <sup>+</sup>

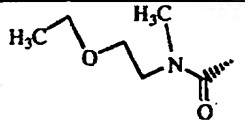
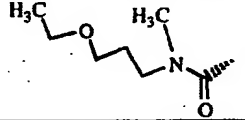
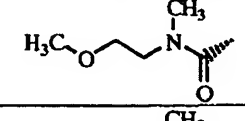
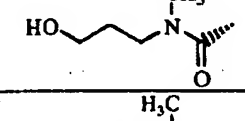
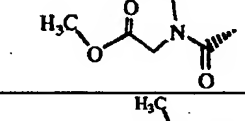
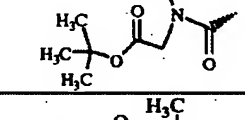
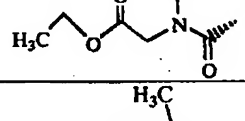
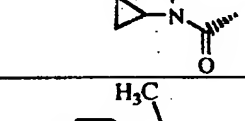
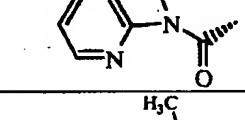
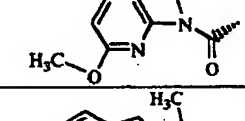
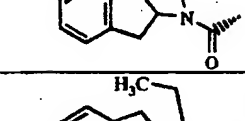
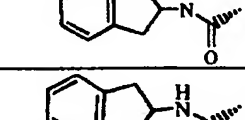
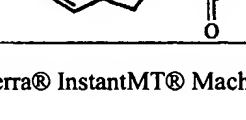
【0316】

[0316]

【表 64】

[Table 64]

表 7 (その3)

参考例 番号	R <sup>2</sup> -X-	R <sup>1</sup>	塩	物性値など
11-26		H	フリー 体	無色樹脂状 MS・APCI(m/z): 229 [M+H] <sup>+</sup>
11-27		H	フリー 体	無色樹脂状 MS・APCI(m/z): 243 [M+H] <sup>+</sup>
11-28		H	フリー 体	無色油状物 MS・APCI(m/z): 215 [M+H] <sup>+</sup>
11-29		H	フリー 体	無色油状物 MS・APCI(m/z): 215 [M+H] <sup>+</sup>
11-30		H	フリー 体	無色樹脂状 MS・APCI(m/z): 229 [M+H] <sup>+</sup>
11-31		H	フリー 体	無色樹脂状 MS・APCI(m/z): 271 [M+H] <sup>+</sup>
11-32		H	フリー 体	無色樹脂状 MS・APCI(m/z): 243 [M+H] <sup>+</sup>
11-33		H	フリー 体	無色樹脂状 MS・APCI(m/z): 197 [M+H] <sup>+</sup>
11-34		H	フリー 体	淡褐色樹脂状
11-35		H	フリー 体	淡褐色樹脂状
11-36		H	フリー 体	淡褐色樹脂状
11-37		H	フリー 体	淡褐色樹脂状
11-38		H	フリー 体	淡褐色樹脂状

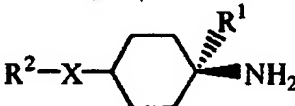
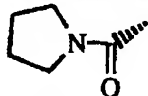
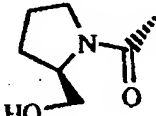
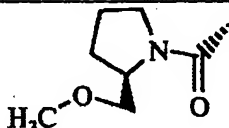
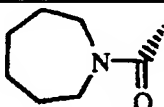
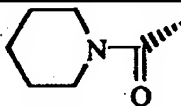
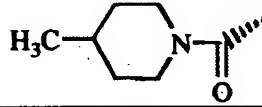
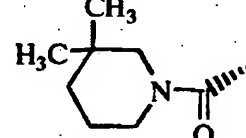
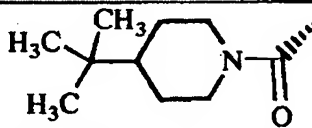
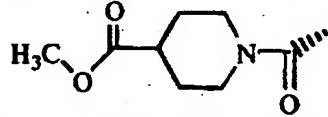
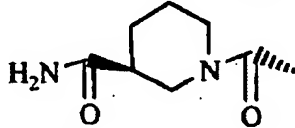
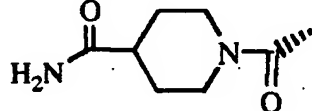
【0317】

[0317]

【表 65】

[Table 65]

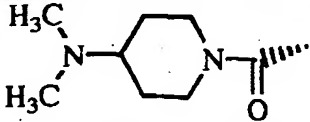
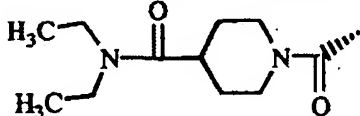
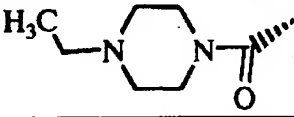
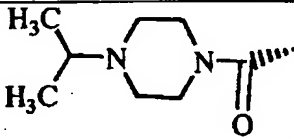
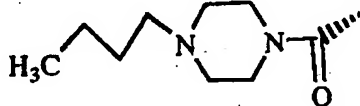
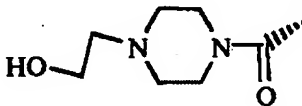
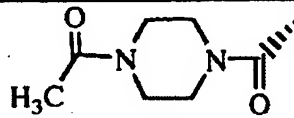
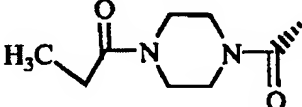
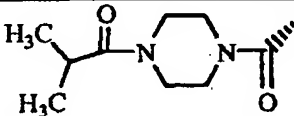
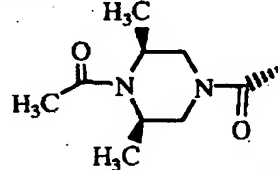
表 8 (その1)

				
参考例 番号	R <sup>2</sup> -X-	R <sup>1</sup>	塩	物性値など
12-1		H	フリー 体	無色油状 MS・APCI(m/z): 197 [M+H] <sup>+</sup>
12-2		H	フリー 体	無色液体
12-3		H	フリー 体	淡黄色油状物 MS・APCI(m/z): 241 [M+H] <sup>+</sup>
12-4		H	フリー 体	無色油状 MS・APCI(m/z): 225 [M+H] <sup>+</sup>
12-5		H	フリー 体	無色油状 MS・APCI(m/z): 211 [M+H] <sup>+</sup>
12-6		H	フリー 体	無色油状 MS・APCI(m/z): 225 [M+H] <sup>+</sup>
12-7		H	フリー 体	無色油状 MS・APCI(m/z): 239 [M+H] <sup>+</sup>
12-8		H	フリー 体	無色液体 MS・APCI(m/z): 267[M+H] <sup>+</sup>
12-9		H	フリー 体	無色液体 MS・APCI(m/z): 269[M+H] <sup>+</sup>
12-10		H	フリー 体	無色油状物 MS・APCI(m/z): 254 [M+H] <sup>+</sup>
12-11		H	HCl	無色油状 MS・APCI(m/z): 254 [M+H] <sup>+</sup>

[0318]

[0318]

表 8 (その2)

参考例 番号	R <sup>2</sup> -X-	R <sup>1</sup>	塩	物性値など
12-12		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 254 [M+H] <sup>+</sup>
12-13		H	HCl	無色樹脂状 MS・APCI(m/z): 310 [M+H] <sup>+</sup>
12-14		H	フリー 体	無色固体 MS・APCI(m/z): 240 [M+H] <sup>+</sup>
12-15		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 254 [M+H] <sup>+</sup>
12-16		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 268 [M+H] <sup>+</sup>
12-17		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 256 [M+H] <sup>+</sup>
12-18		H	フリー 体	無色粉末 MS・APCI(m/z): 254 [M+H] <sup>+</sup>
12-19		H	フリー 体	無色固体 融点: 93-96°C
12-20		H	フリー 体	無色固体 融点: 242-245°C
12-21		H	フリー 体	無色液体 MS・APCI(m/z): 282 [M+H] <sup>+</sup>

【表 66】

[Table 66]

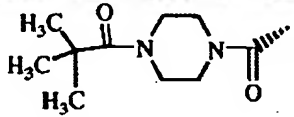
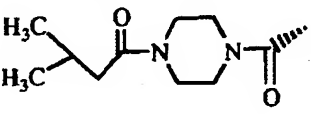
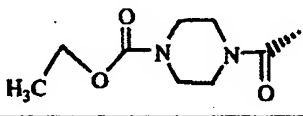
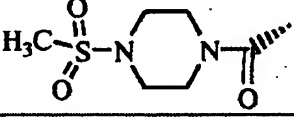
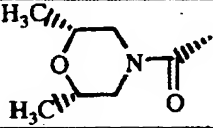
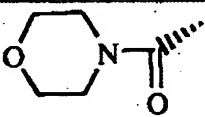
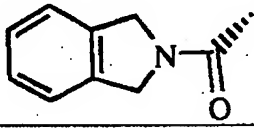
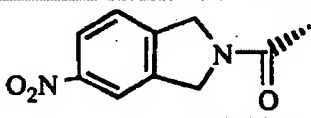
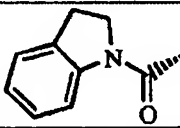
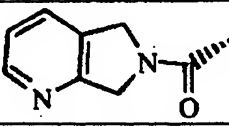
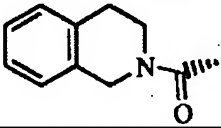
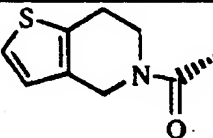
【0319】

[0319]

【表 67】

[Table 67]

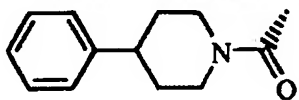
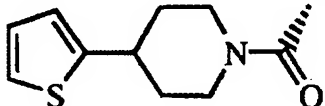
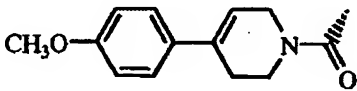
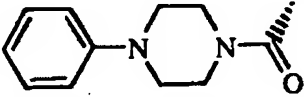
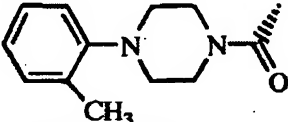
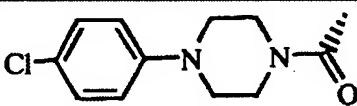
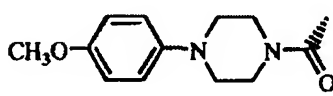
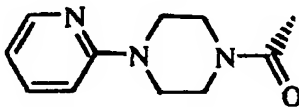
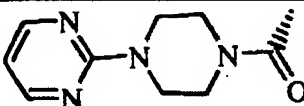
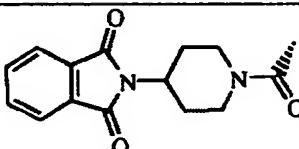
表 8 (その3)

参考例 番号	R <sup>2</sup> -X-	R <sup>1</sup>	塩	物性値など
12-22		H	フリー 体	無色固体 融点: 173-176°C
12-23		H	フリー 体	無色固体 融点: 135-137°C
12-24		H	フリー 体	無色結晶 融点: 90-92°C
12-25		H	フリー 体	無色結晶 融点: 152-153°C
12-26		H	フリー 体	無色液体 MS・APCI(m/z): 241 [M+H] <sup>+</sup>
12-27		H	フリー 体	無色結晶 融点: 75-80°C
12-28		H	フリー 体	無色結晶 融点: 170-173°C
12-29		H	フリー 体	無色油状 MS・APCI(m/z): 290 [M+H] <sup>+</sup>
12-30		H	HCl	淡褐色固体 融点: 230-233°C
12-31		H	2HCl	淡黄色固体 MS・APCI(m/z): 246 [M+H] <sup>+</sup>
12-32		H	フリー 体	無色固体 融点: 150-155°C
12-33		H	フリー 体	無色固体 融点: 65-69°C

[0320]

[0320]

表 8 (その4)

参考例 番号	R <sup>2</sup> -X-	R <sup>1</sup>	塩	物性値など
12-34		H	フリー 体	無色固体 融点: 166-170°C
12-35		H	フリー 体	無色油状物 MS・APCI(m/z): 293 [M+H] <sup>+</sup>
12-36		H	フリー 体	無色粉末 MS・APCI(m/z): 315 [M+H] <sup>+</sup>
12-37		H	フリー 体	無色固体 融点: 185-189°C
12-38		H	フリー 体	無色液体 MS・APCI(m/z): 302 (M+H)
12-39		H	フリー 体	無色結晶 融点: 131-132°C
12-40		H	フリー 体	無色固体 融点: 81-83°C
12-41		H	フリー 体	無色固体 融点: 185-189°C
12-42		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 290 [M+H] <sup>+</sup>
12-43		H	HCl	無色固体 MS・APCI(m/z): 356 [M+H] <sup>+</sup>

【表 68】

[Table 68]

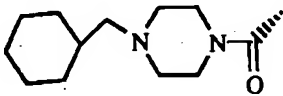
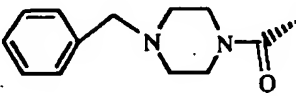
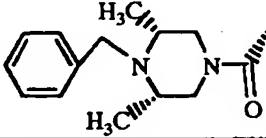
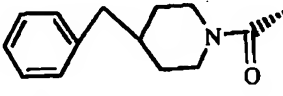
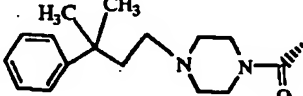
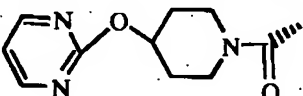
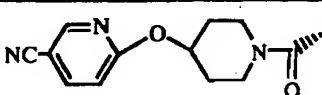
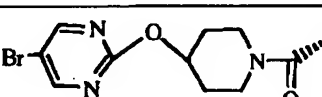
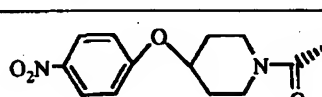
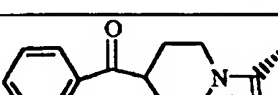
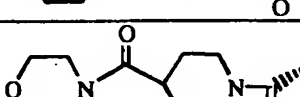
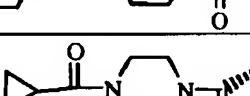
【0321】

[0321]

【表 69】

[Table 69]

表 8 (その5)

参考例 番号	R <sup>2</sup> -X-	R <sup>1</sup>	塩	物性値など
12-44		H	フリー 体	無色結晶 融点: 59-60°C
12-45		H	フリー 体	無色液体 MS・APCI(m/z): 302 [M+H] <sup>+</sup>
12-46		H	フリー 体	無色液体 MS・APCI(m/z): 330 [M+H] <sup>+</sup>
12-47		H	フリー 体	無色粉末 MS・APCI(m/z): 301 [M+H] <sup>+</sup>
12-48		H	フリー 体	無色液体 MS・APCI(m/z): 358 [M+H] <sup>+</sup>
12-49		H	フリー 体	無色結晶 融点: 120-121°C
12-50		H	フリー 体	淡黄色結晶 融点: 119-120°C
12-51		H	フリー 体	無色結晶 融点: 144-145°C
12-52		H	フリー 体	黄色結晶 融点: 140-141°C
12-53		H	フリー 体	無色結晶 融点: 110-111°C
12-54		H	HCl	無色結晶 融点: 97-°C MS・APCI(m/z): 324 [M+H] <sup>+</sup>
12-55		H	フリー 体	無色固体 融点: 245-248°C

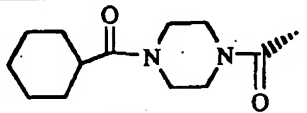
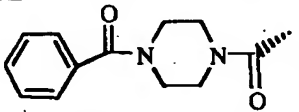
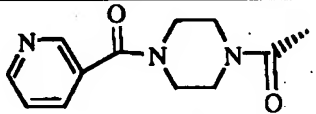
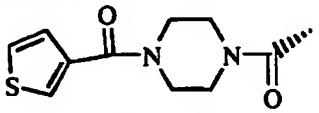
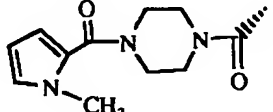
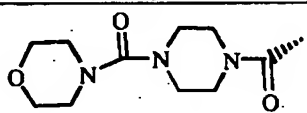
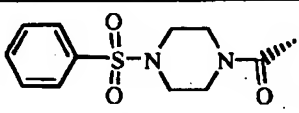
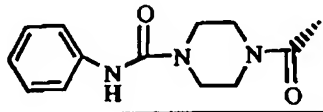
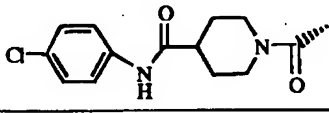
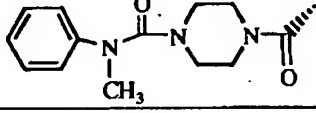
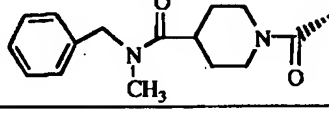
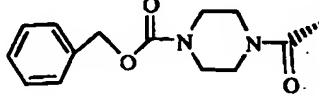
【0322】

[0322]

【表 70】

[Table 70]

表 8 (その6)

参考例 番号	R <sup>2</sup> -X-	R <sup>1</sup>	塩	物性値など
12-56		H	フリー 体	無色固体 融点: 202-205°C
12-57		H	フリー 体	無色結晶 融点: 150-153°C
12-58		H	フリー 体	無色液体 MS・APCI(m/z): 317 [M+H] <sup>+</sup>
12-59		H	フリー 体	無色結晶 融点: 158-162°C
12-60		H	フリー 体	無色液体 MS・APCI(m/z): 319 [M+H] <sup>+</sup>
12-61		H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 325 [M+H] <sup>+</sup>
12-62		H	フリー 体	無色結晶 融点: 148-150°C
12-63		H	フリー 体	無色粉末 MS・APCI(m/z): 331 [M+H] <sup>+</sup>
12-64		H	フリー 体	無色樹脂状 MS・APCI(m/z): 364 [M+H] <sup>+</sup>
12-65		H	フリー 体	無色油状物 MS・APCI(m/z): 345 [M+H] <sup>+</sup>
12-66		H	フリー 体	無色油状 MS・APCI(m/z): 358 [M+H] <sup>+</sup>
12-67		H	フリー 体	無色結晶 融点: 70°C

【0323】

[0323]

【表 71】

[Table 71]

表 8 (その7)

$\text{R}^2\text{-X}-\text{C}_6\text{H}_{10}-\text{CH}(\text{R}^1)\text{NH}_2$				
参考例 番号	R <sup>2</sup> -X-	R <sup>1</sup>	塩	物性値など
12-68		H	フリー 体	無色結晶 融点: 188-190°C
12-69		H	2HCl	無色結晶 融点: 180°C (分解) MS・APCI(m/z): 331 [M+H] <sup>+</sup>
12-70		H	フリー 体	微褐色結晶 融点: 214-216°C
12-71		H	フリー 体	無色液体 MS・APCI(m/z): 378 [M+H] <sup>+</sup>
12-72		H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 229 [M+H] <sup>+</sup>
12-73		H	フリー 体	無色油状物 MS・APCI(m/z): 241 [M+H] <sup>+</sup>
12-74		H	フリー 体	無色結晶 MS・APCI(m/z): 241 [M+H] <sup>+</sup>
12-75		H	フリー 体	
12-76		H	フリー 体	無色油状物 MS・APCI(m/z): 240 [M+H] <sup>+</sup>
12-77		H	フリー 体	無色粉末 MS・APCI(m/z): 284 [M+H] <sup>+</sup>
12-78		H	フリー 体	淡黄色結晶 融点: 99-104°C MS・APCI(m/z): 283 [M+H] <sup>+</sup>
12-79		H	フリー 体	無色樹脂状 MS・APCI(m/z): 389 [M+H] <sup>+</sup>
12-80		H	フリー 体	無色樹脂状 MS・APCI(m/z): 317 [M+H] <sup>+</sup>

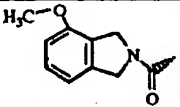
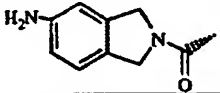
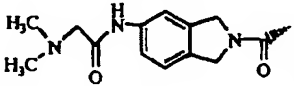
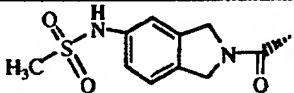
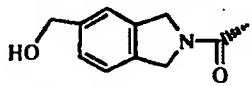
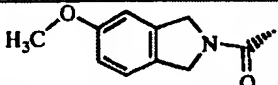
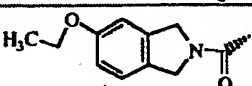
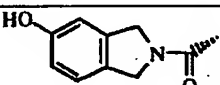
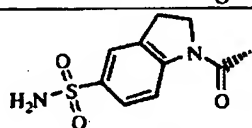
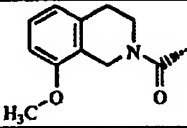
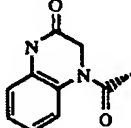
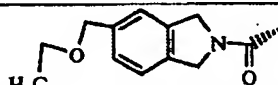
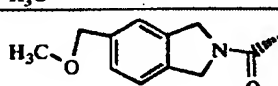
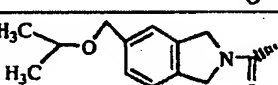
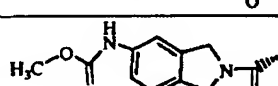
【0324】

[0324]

【表 72】

[Table 72]

表 8 (その8)

参考例 番号	R <sup>2</sup> -X-	R <sup>1</sup>	塩	物性値など
12-81		H	フリー 体	無色粉末 MS・APCI(m/z): 275 [M+H] <sup>+</sup>
12-82		H	フリー 体	無色泡状物
12-83		H	フリー 体	淡褐色樹脂状
12-84		H	フリー 体	淡褐色樹脂状
12-85		H	フリー 体	淡褐色樹脂状
12-86		H	フリー 体	無色粉末 MS・APCI(m/z): 275 [M+H] <sup>+</sup>
12-87		H	フリー 体	無色粉末 MS・APCI(m/z): 289 [M+H] <sup>+</sup>
12-88		H	HCl	無色固体 MS・APCI(m/z): 261 [M+H] <sup>+</sup>
12-89		H	HCl	無色固体 融点: 277—279°C MS・APCI(m/z): 324 [M+H] <sup>+</sup>
12-90		H	HCl	無色固体 MS・APCI(m/z): 289 [M+H] <sup>+</sup>
12-91		H	フリー 体	無色結晶 MS・APCI(m/z): 274 [M+H] <sup>+</sup>
12-92		H	フリー 体	淡褐色樹脂状
12-93		H	フリー 体	淡褐色樹脂状
12-94		H	フリー 体	淡褐色樹脂状
12-95		H	フリー 体	淡褐色樹脂状

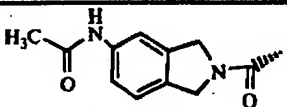
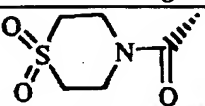
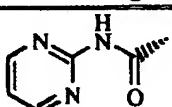
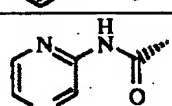
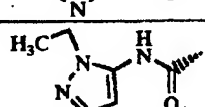
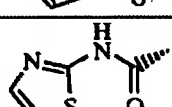
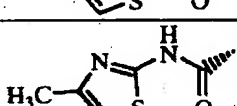
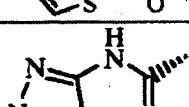
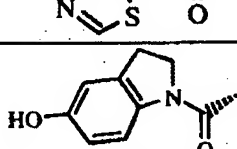
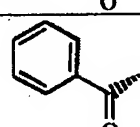
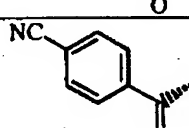
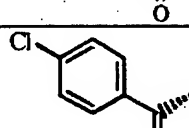
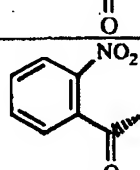
【0325】

[0325]

【表 73】

[Table 73]

表 8 (その9)

参考例 番号	R <sup>2</sup> -X-	R <sup>1</sup>	塩	物性値など
12-96		H	フリー 体	淡褐色樹脂状
12-97		H	フリー 体	無色結晶 融点: 152-153°C
13-1		H	フリー 体	褐色油状物 MS・APCI(m/z): 221 [M+H] <sup>+</sup>
13-2		H	フリー 体	淡黄色粉末 MS・APCI(m/z): 221 [M+H] <sup>+</sup>
13-3		H	フリー 体	淡黄色油状物 MS・APCI(m/z): 237 [M+H] <sup>+</sup>
13-4		H	フリー 体	褐色粉末 MS・APCI(m/z): 226 [M+H] <sup>+</sup>
13-5		H	フリー 体	褐色油状物 MS・APCI(m/z): 240 [M+H] <sup>+</sup>
13-6		H	フリー 体	褐色油状物 MS・APCI(m/z): 227 [M+H] <sup>+</sup>
13-7		H	HBr	淡褐色粉末 MS・APCI(m/z): 261 [M+H] <sup>+</sup>
13-8		H	HI	黄色粉末 MS・APCI(m/z): 204 [M+H] <sup>+</sup>
13-9		H	HI	黄色粉末 MS・APCI(m/z): 229 [M+H] <sup>+</sup>
13-10		H	HI	黄色粉末 MS・APCI(m/z): 238 [M+H] <sup>+</sup>
13-11		H	フリー 体	黄色粉末 MS・APCI(m/z): 249 [M+H] <sup>+</sup>

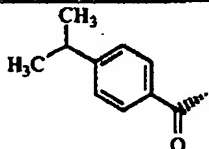
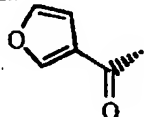
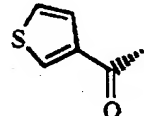
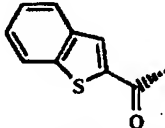
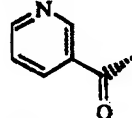
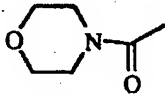
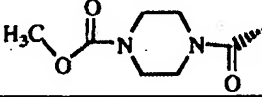
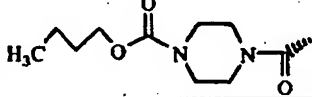
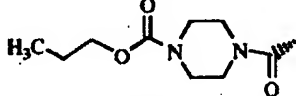
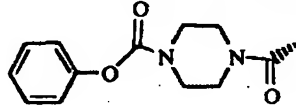
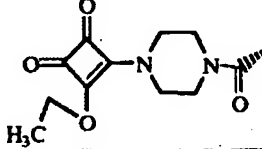
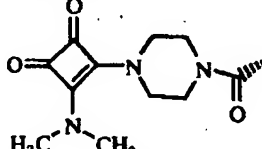
【0326】

[0326]

【表 74】

[Table 74]

表 8 (その10)

参考例 番号	R <sup>2</sup> -X-	R <sup>1</sup>	塩	物性値など
13-12		H	フリー 体	黄色粉末 MS・APCI(m/z): 246 [M+H] <sup>+</sup>
13-13		H	HI	黄色粉末 MS・APCI(m/z): 194 [M+H] <sup>+</sup>
13-14		H	HI	黄色粉末 MS・APCI(m/z): 210 [M+H] <sup>+</sup>
13-15		H	HI	黄色粉末 MS・APCI(m/z): 260 [M+H] <sup>+</sup>
13-16		H	2 HI	黄色粉末 MS・APCI(m/z): 205 [M+H] <sup>+</sup>
13-17		Me	HI	黄色粉末 MS・APCI(m/z): 227 [M+H] <sup>+</sup>
13-18		H	フリー 体	無色半固形状 MS・APCI(m/z): 270 [M+H] <sup>+</sup>
13-19		H	フリー 体	無色半固形状 MS・APCI(m/z): 312 [M+H] <sup>+</sup>
13-20		H	フリー 体	無色樹脂状 MS・APCI(m/z): 298 [M+H] <sup>+</sup>
13-21		H	フリー 体	無色油状 MS・APCI(m/z): 332 [M+H] <sup>+</sup>
13-22		H	HCl	無色粉末 融点: >300°C MS・APCI(m/z): 336 [M+H] <sup>+</sup>
13-23		H	HI	褐色粉末

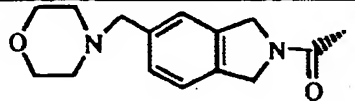
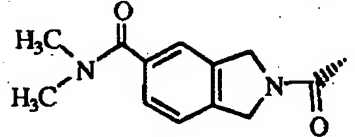
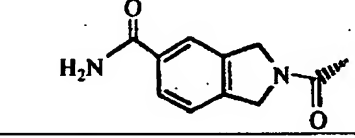
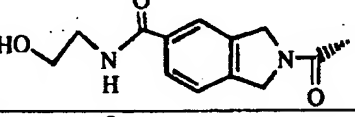
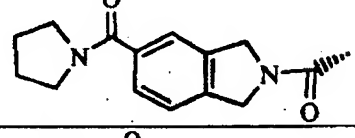
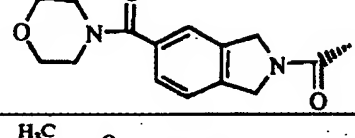
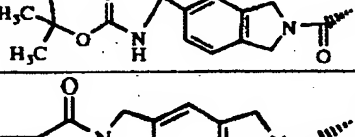
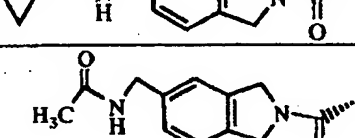
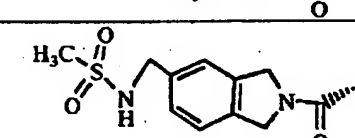
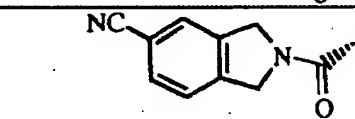
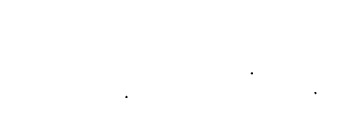
【0327】

[0327]

【表 75】

[Table 75]

表 8 (その11)

参考例 番号	R <sup>2</sup> -X-	R <sup>1</sup>	塩	物性値など
13-24		H	フリー 体	淡褐色樹脂状
13-25		H	フリー 体	淡褐色樹脂状
13-26		H	フリー 体	淡褐色樹脂状
13-27		H	フリー 体	淡褐色樹脂状
13-28		H	フリー 体	淡褐色樹脂状
13-29		H	フリー 体	淡褐色樹脂状
13-30		H	フリー 体	淡褐色樹脂状
13-31		H	フリー 体	無色粉末 MS・APCI(m/z): 342 [M+H] <sup>+</sup>
13-32		H	HI	無色粉末 MS・APCI(m/z): 315 [M+H] <sup>+</sup>
13-33		H	HI	無色粉末 MS・APCI(m/z): 352 [M+H] <sup>+</sup>
13-34		H	HI	淡褐色粉末

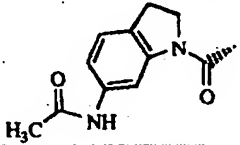
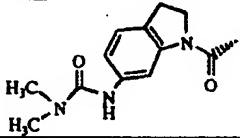
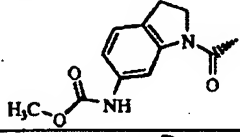
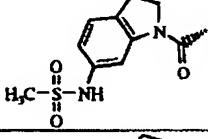
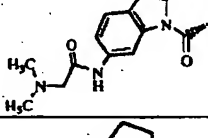
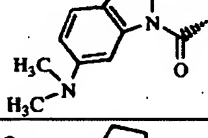
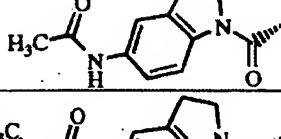
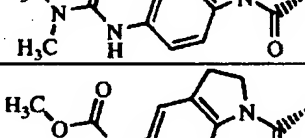
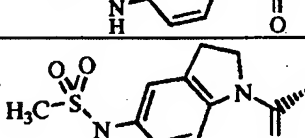
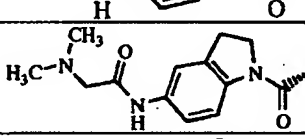
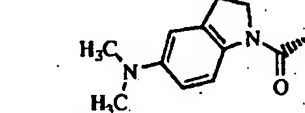
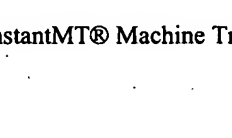
【0328】

【0328】

【表 76】

[Table 76]

表 8 (その12)

参考例 番号	R <sup>2</sup> -X-	R <sup>1</sup>	塩	物性値など
13-35		H	フリー体	褐色油状物
13-36		H	フリー体	褐色油状物
13-37		H	フリー体	褐色油状物
13-38		H	フリー体	褐色油状物
13-39		H	フリー体	褐色油状物
13-40		H	フリー体	褐色油状物
13-41		H	フリー体	
13-42		H	HI	褐色粉末
13-43		H	フリー体	
13-44		H	フリー体	
13-45		H	HI	褐色粉末
13-46		H	フリー体	

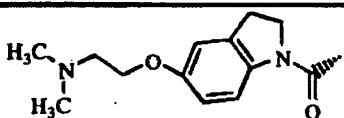
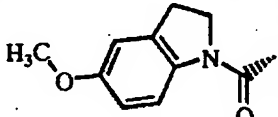
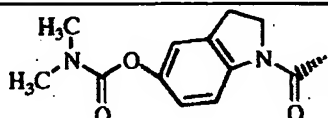
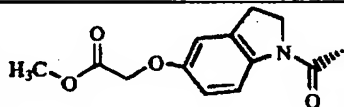
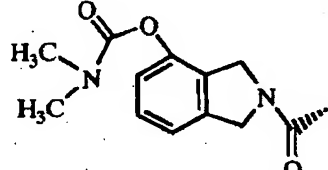
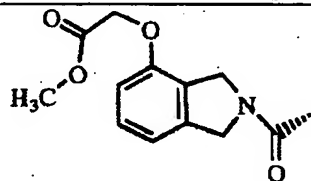
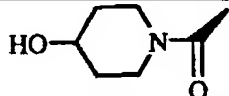
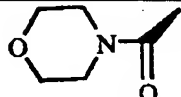
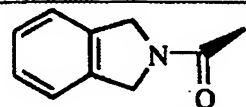
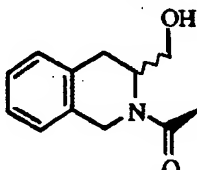
**【0329】**

**[0329]**

**【表 77】**

**[Table 77]**

表 8 (その13)

参考例 番号	R <sup>2</sup> -X-	R <sup>1</sup>	塩	物性値など
13-47		H	フリー 体	無色結晶 融点: 199-202°C MS・APCI(m/z): 332 [M+H] <sup>+</sup>
13-48		H	フリー 体	淡褐色粉末 MS・APCI(m/z): 275 [M+H] <sup>+</sup>
13-49		H	フリー 体	無色粉末 MS・APCI(m/z): 332 [M+H] <sup>+</sup>
13-50		H	フリー 体	無色粉末
13-51		H	フリー 体	無色粉末 MS・APCI(m/z): 332 [M+H] <sup>+</sup>
13-52		H	フリー 体	無色粉末 MS・APCI(m/z): 333 [M+H] <sup>+</sup>
14-1		H	HCl	無色樹脂状 MS・APCI(m/z): 227 [M+H] <sup>+</sup>
14-2		H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 213 [M+H] <sup>+</sup>
14-3		H	フリー 体	淡赤色結晶 融点: 144-145°C
14-4		H	フリー 体	無色油状物 MS・APCI(m/z): 289 [M+H] <sup>+</sup>

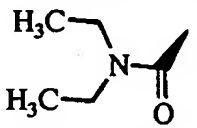
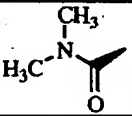
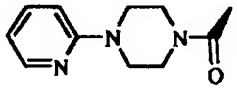
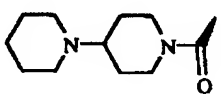
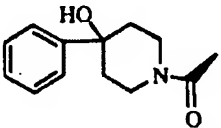
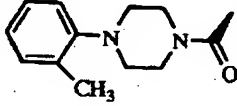
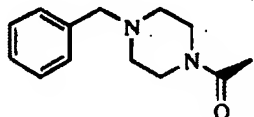
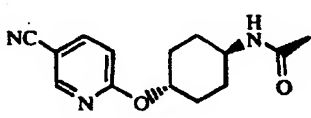
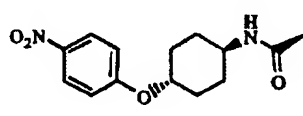
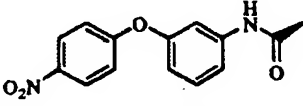
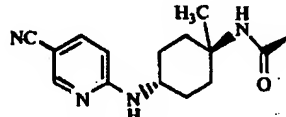
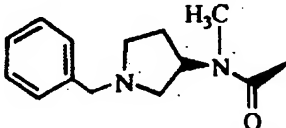
【0330】

[0330]

【表 78】

[Table 78]

表 8 (その14)

参考例 番号	R <sup>2</sup> -X-	R <sup>1</sup>	塩	物性値など
14-5		H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 199 [M+H] <sup>+</sup>
14-6		H	フリー 体	淡黄色油状物 MS・APCI(m/z): 171 [M+H] <sup>+</sup>
14-7		H	フリー 体	無色油状物 MS・APCI(m/z): 289 [M+H] <sup>+</sup>
14-8		H	2HCl	褐色粉末 MS・APCI(m/z): 294 [M+H] <sup>+</sup>
14-9		H	フリー 体	無色粉末 MS・APCI(m/z): 303 [M+H] <sup>+</sup>
14-10		H	フリー 体	無色油状 MS・APCI(m/z): 302 [M+H] <sup>+</sup>
14-11		H	フリー 体	無色油状物 MS・APCI(m/z)
14-12		H	フリー 体	無色結晶 融点: 188-193°C
14-13		H	フリー 体	淡黄色結晶 融点: 194-196°C
14-14		H	フリー 体	微黄色樹脂状 MS・APCI(m/z): 356 [M+H] <sup>+</sup>
14-15		H	フリー 体	微黄色樹脂状 MS・APCI(m/z): 356 [M+H] <sup>+</sup>
14-16		H	フリー 体	褐色油状物 MS・APCI(m/z): 316 [M+H] <sup>+</sup>

【0331】

[0331]

【表 79】

[Table 79]

表9

検体化合物	50%阻害濃度 (IC <sub>50</sub> , nM)
製造例 1c-10	3
製造例 1d-19	2.9
製造例 1d-25	1.8
製造例 1d-28	1.6
製造例 1d-30	2.9
製造例 1d-32	2.5
製造例 1d-33	2
製造例 1d-34	2.2
製造例 1d-52	3.4
製造例 4-21	1.4
製造例 4-26	2.1
製造例 4-27	2.5
製造例 4-28	3.3

**Drawings**

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**